

Docteur Jean SEIGNALET
Préface du Professeur
Henri JOYEUX

L'ALIMENTATION ou la troisième médecine

5^{ème} édition
refondue et augmentée



collection
ECOLOGIE HUMAINE
François-Xavier de Guibert



Jean Signalet, docteur en médecine, ancien interne des hôpitaux de Montpellier est maître de conférences à la Faculté de médecine de Montpellier et praticien hospitalier. Il a dirigé pendant trente ans le laboratoire d'histocompatibilité de Montpellier. Il a été un pionnier des greffes d'organes et de tissus, en particulier des transplantations rénales. Il a développé des examens biologiques qui aident au diagnostic et à la prévention de certaines maladies. L'auteur exerce ses activités aussi bien dans le domaine de la biologie que dans celui de la clinique.

D^r JEAN SEIGNALET

L'ALIMENTATION ou la troisième médecine

5^{ème} édition refondue et augmentée

Notre façon de manger influence notre santé, dans un bon ou dans un mauvais sens. Si chacun est d'accord sur ce point, deux questions restent posées:

1) De quelle manière une alimentation mal conçue conduit-elle à certaines maladies?

2) Quelle est la diététique idéale?

L'auteur propose une réponse à ces deux questions, en s'appuyant sur les découvertes récentes réalisées dans les diverses branches de la médecine et de la biologie. Il montre **comment l'alimentation moderne exerce ses effets néfastes**, en conjonction avec d'autres facteurs génétiques et environnementaux. Les multiples étapes qui mènent de l'état normal à l'état pathologique apparaissent clairement.

Au départ de troubles aussi variés que la polyarthrite rhumatoïde, le diabète sucré de la maturité, le cancer du sein ou l'asthme, on trouve la nourriture moderne, responsable du passage dans la circulation sanguine de macromolécules bactériennes et alimentaires nocives.

Le retour à une nutrition de type ancestral, la seule qui convient à l'homme, permet d'obtenir des succès aussi nets que fréquents dans une multitude d'affections qui passent pour mystérieuses et peu ou pas curables.

Dans cette cinquième édition refondue et augmentée, l'action favorable fréquente du changement nutritionnel est rapportée dans 91 **maladies**. Les résultats souvent extraordinaires du régime alimentaire **deviennent évidents**, sur le plan préventif (athérosclérose, cancer, etc.), comme sur le plan curatif (sclérose en plaques, dépression nerveuse, maladie de Crohn, asthme, etc.).

La notion classique d'une **diététique quantitative**, basée sur le nombre de calories et l'équilibre entre glucides, lipides et protides, est remplacée par un nouveau concept, celui d'une **diététique qualitative**, fondée sur la structure des molécules. Il faut écarter celles que l'organisme ne peut pas métaboliser et conserver celles accessibles à l'action de nos enzymes. Cette attitude de bon sens, associée ou non aux médicaments classiques, est très souvent salvatrice.

Puisse cette nouvelle édition persuader les lecteurs que **l'alimentation d'hier doit prendre une grande place dans la médecine de demain**, aussi bien dans la prévention que dans le traitement de la plupart des maladies.

D^r Jean Signalet

"Là où la médecine avait tout essayé, la rigueur de son régime donne des résultats souvent inespérés..."

. P^r Henri Joyeux

ISBN 2-86839-887-1
32 €

collection
ÉCOLOGIE HUMAINE
François-Xavier de Guibert

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidé à la construction de ce livre, soit en me donnant de précieux renseignements dans leur spécialité, soit en discutant certaines hypothèses ou certains résultats :

- Docteur Bernard ASTRUC ;
- Professeur Jean-Claude AUTRAN ;
- Docteur Jacqueline BAYONOVE ;
- Professeur Marcel BENEVENT ;
- Docteur Alain BONDIL
- Professeur René CORDESSE ;
- Professeur Jean-Louis CUQ ;
- Docteur Virginie DUCHAN ;
- Docteur Philippe FIEVET ;
- Docteur Hervé JANECEK ,
- Professeur Philippe JOUDRIER ;
- Professeur Henri JOYEUX ;
- Professeur Jacques LAFONT ;
- Docteur Claude LAGARDE ;
- Docteur Raymond LAVIE ;
- Professeur René MARIE ;
- Professeur Michel MASSOL ;
- Docteur Christian PAUTHE ;
- Docteur Marc-François PAYA ;
- Docteur Pierre TUBÉRY.

Pour toutes informations concernant les travaux du docteur Seignalet
on peut consulter le site internet :
[http : //www.seignalet.com](http://www.seignalet.com)

Office d'Édition Impression Librairie (O.E.I.L.)
François-Xavier de Guibert, 2004
ISBN 2-86839-887-1

Docteur Jean SEIGNALET

Préface du Professeur Henri Joyeux

L'ALIMENTATION OU LA TROISIÈME MÉDECINE

Cinquième édition revue et augmentée

Il est habituel d'opposer la médecine traditionnelle et les médecines douces. Mais il existe une troisième voie, souvent et profondément efficace, représentée par une alimentation bien choisie.

François-Xavier de Guibert
3, rue Jean-François-Gerbillon,
75006 Paris

PREFACE
de la cinquième et dernière édition

par
le Professeur Henri Joyeux
chirurgien-cancérologue à la Faculté de Médecine de Montpellier
Directeur du laboratoire de Nutrition et cancérologie expérimentale depuis 1980
à l'Institut du Cancer de Montpellier

Voici cette V^e édition tant attendue que Jean Seignalet comptait publier en 2004.

Jean me confiait, peu avant son départ, que ce serait la meilleure édition de son œuvre, celle qui confirmait l'union de ses intuitions, de son immense expérience et de ses nombreuses recherches. Certains, incompétents scientifiquement, en particulier en nutrition, se sont ridiculisés en voulant pervertir son message, en le qualifiant d'« instincto et de crudivorige » parce qu'il déconseillait les cuissons excessives des aliments qui les dénaturent, d'où des pathologies nombreuses et variées touchant bien des organes cibles de l'humain. Aucun de ses nombreux collègues n'a mis en doute ses théories et ses traitements. Bien au contraire, comme moi, ils lui confiaient les malades que nous ne savions pas soulager.

Nous lui restons fidèle, en respectant ses volontés scientifiques au service des malades.

D'abord nous voulons lui rendre un grand hommage, il nous laisse un message de santé à la portée de tous en avance sur le temps qui vient.

Le Docteur Jean Seignalet nous a quitté prématurément le 13 juillet 2003. Emporté en quelques semaines par le mal implacable qu'il craignait du fait d'antécédents anciens.

*Tout jeune retraité, il allait ouvrir son cabinet médical. En toute liberté, il voulait être au service de tous ceux qui lui faisaient confiance. Une grande population de malades atteints de maladies chroniques souvent incurables. Beaucoup connaissaient Jean Seignalet à travers son livre programme que l'on peut qualifier de *Traité : L'Alimentation* ou la troisième médecine.*

Né le 9 octobre 1936, Jean Seignalet était ancien Interne des Hôpitaux de Montpellier, Maître de Conférences à la Faculté de Médecine, Praticien du Centre Hospitalo-Universitaire où il dirigea le laboratoire HLA de Montpellier de 1969 à 1999. Pionnier de la transplantation rénale en Languedoc Roussillon et conseiller scientifique de nombreux de ses collègues qui n'hésitaient pas à lui envoyer les cas les plus difficiles.

Auteur de 230 publications en langue française et anglaise, dont 78 internationales et de 2 livres : « Le groupage HLA en rhumatologie » édité par Masson en 1985 et « L'alimentation ou la troisième médecine », Jean était un puits de science. A quelques semaines de la retraite, il cherchait encore dans les plus récentes publications internationales, les dernières trouvailles de la recherche. Il savait distinguer les plus solides. Il était en permanence au top de son art. Grand spécialiste de l'Immunologie, il était aussi titré et compétent en Gastro-entérologie qu'en Rhumatologie. Son immense culture médicale, son expérience avec les malades transplantés, lui donna un recul suffisant pour élucider un grand nombre des mystères sur lesquels bute encore la médecine moderne.

Depuis 1985, toutes ses recherches étaient orientées vers la nutrition : les causes alimentaires des maladies et ce qui est devenu la nutrithérapie. C'est en 1996 qu'il décida de publier son expérience et ses résultats pour le grand public. Son livre sur l'Alimentation connut rapidement un franc succès. Son tour de force est d'avoir donné aux bien portants comme aux malades des messages scientifiques parfois complexes, parce qu'il voulait être complet, pour augmenter leurs connaissances. Il a pu ainsi les aider à comprendre les causes nutritionnelles de leurs maux. Les conseils alimentaires qu'il donnait pouvaient être suivis d'autant plus facilement, et les malades le tenaient au courant régulièrement des résultats souvent spectaculaires et rapides. Cette cinquième et dernière édition de son traité énumère 115 maladies, soit 40 de plus par rapport à la 4^e édition. Dans cette édition, il rapporte 297 cas de Polyarthrite Rhumatoïde et 46 de Sclérose en plaques.

C'est un très grand hommage que nous voulons lui rendre, car Jean a ouvert des voies nouvelles en thérapeutique en simplifiant ou supprimant des traitements complexes, coûteux et inutiles. Beaucoup de ses collègues furent surpris d'abord, puis purent vérifier que ses conseils thérapeutiques étaient basés scientifiquement. Jean était en avance sur son temps, le plus brillant et le plus travailleur de sa génération, un passionné de l'humain.

Qu'il soit mille fois remercié d'avoir si fortement contribué à démontrer scientifiquement ce qu'Hippocrate annonçait cinq siècles avant notre ère : « Que ton aliment soit ton médicament ».

Cette cinquième édition comporte des NOUVEAUTÉS importantes :

- *des bases scientifiques concernant l'intestin grêle et son fonctionnement de mieux en mieux connu, la place réelle de la génétique souvent surfaitée, en partant du principe qu'on ne peut rien changer. Vous comprendrez mieux et plus encore le rôle de l'épigénétique, c'est-à-dire la part de l'environnement, de notre environnement (ce que nous respirons, mangeons...) qui modifie la génétique ;*

- *un chapitre spécial est consacré aux enzymes qui orientent les métabolismes vers l'homme ou vers la femme selon son identité sexuelle. Les mêmes phytohormones ont une action semblable aux hormones mâles chez l'homme, aux hormones féminines chez la femme ;*

- *quatre chapitres nouveaux au total : celui sur les enzymes, puis sur les maladies auto-immunes du foie et des voies biliaires, sur les maladies dites « d'encrassement », sur le cancer (ce chapitre a été dédoublé) ;*

- 91 maladies au lieu de 75 répondent positivement au régime alimentaire que Jean Seignalet a proposé après de nombreuses années d'étude et d'expérience ;

- il approfondit sa vision sur l'auto-immunité présentée sur un mode simplifié à la figure 44, sur l'effet de serre et la sécurisation de l'énergie nucléaire ;

- pour la première fois sont abordés : l'irradiation des aliments, les effets favorables de ses orientations nutritionnelles chez les sportifs.

Il est vrai que le Régime de Jean Seignalet n'est pas facile à suivre, qu'il peut être considéré comme contraignant, mais c'est la rigueur de son suivi qui donne des résultats souvent inespérés. La médecine avait tout essayé, il recommande de stopper les laitages tellement consommés aujourd'hui en excès, de prendre le plus possible de légumes et de fruits frais, de faire cuire les aliments à la vapeur douce, de supprimer les céréales classiques dont le blé, et voilà que les douleurs disparaissent en quelques jours, que les articulations sont plus souples, bref que la vie reprend...

J'ai reçu de multiples témoignages écrits comme oraux de nombreux malades que Jean suivait avec bienveillance et désintéressement. Le plus bel hommage qu'un médecin puisse recevoir n'est-il pas celui de ses malades qui ont retrouvé la Santé !

Henri JOYEUX

En Annexe de ma préface, voici la liste, elle est impressionnante, des 115 maladies observées dont 91 ont bénéficié d'améliorations importantes et souvent décisives - dûment contrôlées - à la suite de ses conseils nutritionnels. Il les associait toujours aux traitements de base de ces maladies conseillés par la médecine officielle à laquelle Jean Seignalet ne s'est jamais opposé. Il a seulement souligné la fréquence des abus thérapeutiques et l'inutilité de poursuivre dans certains cas des traitements coûteux et peu efficaces.

Hémopathies : Leucémies, Obésité, Surpoids, Rectocolite ulcéro-hémorragique, Crohn, Spondylarthrite ankylosante, Colite, Colite collagène, Colite lymphocytaire, Duodénite, Angines de l'enfant et de l'adulte, Otites de l'enfance, Dépression nerveuse endogène, Polyarthrite rhumatoïde, Céphalées de tension, Migraines, Schizophrénie, Autisme, Parkinson, Alzheimer, Dystonie, Sclérose latérale amyotrophique, Hypoglycémie, Hypercholestérolémie, Spasmophilie, Syndrôme de fatigue chronique, Sensibilité chimique multiple, Sarcoïdose, Sapho, Behçet, Mastocytose, Diabète de type 2, Histiocytose langerhansienne, Polypes nasosinusiens, Rhume des foins, Conjonctivite allergique, Rhinite, Sinusite, Œdème de Quincke, Allergies, Asthme, Bronchite chronique, Dilatation des bronches, Prurit, Acné, Psoriasis, Urticaire, Eczéma, Gastrite, Athérosclérose, Dyspepsie, Lithiase vésiculaire, Glaucome, Cataracte, Caries, Dentaires, Addison auto-immune, Maladie de Churg et Strauss, Anémie de Biermer, Narcolepsie, Nodules thyroïdiens, Fibrose

pulmonaire, Idiopathie, Pancréatite aiguë, Tendinites, Sclérose en plaques, Basedow, Thyroïdite de Hashimoto, Maladie de Lapeyronie, Gougerot-Sjôgren, Rhumatisme psoriasique, Pseudopolyarthrite rhizomélique, ACJ polyarticulaire, Rhumatisme palindromique, Lupus érythémateux disséminé, Sclérodermie, Connectivites, Maladie coeliaque, Dermatite herpétiforme, Myasthénie, Purpura thrombocytopénique idiopathique, Hépatite chronique auto-immune, Pemphigus, Néphropathie à IgA, Psychose maniaco-dépressive, Goutte, Arthrose, Ostéoporose, Vieillesse prématuré, Infections à répétition, Polychondrite, Atrophique, Wegener, Maladie de Berger, Cirrhose biliaire primitive, Uvéite antérieure aiguë, Syndrome de Guillain, Barre, Vascularité, A Anca, Neuropathie périphérique idiopathique, Fibromyalgie, Périartérite noueuse, Maladie de Horton, Arthrites réactionnelles, Maladie de Still, Dermatomyosite, Polymyosite, Fasciite de Shulman, Cholangite sclérosante primitive, Syndrome des antiphospholipides, Chondrocalcinose articulaire, Migraines, Stéatose hépatique non alcoolique, Reflux gastro-oesophagien, Syndrome d'activation des macrophages, Cals, Syndrome de Goodpasture, Glomérulonéphrites, Purpura rhumatoïde.

H.J.

SOMMAIRE

<i>Préface de la première édition</i>	17
<i>Avant-propos de la première édition</i>	19
<i>Avant-propos de la cinquième édition</i>	21

Chapitre 1

Quelques explications préliminaires

A. Pourquoi s'intéresser à la nutrition?.....	23
1. Ma conviction de l'extrême importance de la nutrition	23
2. Les travaux de quelques précurseurs.....	24
3. Les irritants mystères de la médecine.....	25
4. Ma double culture, médicale et biologique.....	27
B. Conduite des recherches.....	27
1. Sur le plan théorique.....	27
2. Sur le plan pratique.....	28
C. Chronologie des travaux.....	29
D. Plan de la cinquième édition.....	30

Chapitre 2

Notions essentielles de génétique

A. Les acides nucléiques.....	33
B. Les gènes de structure.....	35
C. Du gène à la protéine.....	37
D. Les gènes de régulation.....	42
E. Modifications possibles des gènes.....	43

Chapitre 3

L'environnement

A. Liste des principaux facteurs de l'environnement.....	45
1. Radiations.....	45
2. Agents climatiques et physiques.....	46
3. Polluants de l'air.....	46
4. Polluants de l'eau.....	47

5. Polluants du sol.....	48
6. Tabac.....	49
7. Alcool.....	50
8. Médicaments.....	50
9. Vaccins.....	51
10. Allergènes.....	52
11. Parasitoses.....	53
12. Champignons.....	53
13. Bactéries.....	53
14. Virus.....	54
15. Aliments.....	55
B. Hiérarchie des facteurs de l'environnement.....	55

Chapitre 4 Les enzymes

A. Définition et principaux caractères.....	57
B. Mode de fonctionnement des enzymes.....	58
C. Inhibiteurs et activateurs des enzymes.....	60
1. Inhibiteurs.....	60
2. Activateurs.....	60
D. Régulation de l'action des enzymes.....	61
E. Classification des enzymes.....	61
F. Les coenzymes.....	62
G. Le capital enzymatique.....	63
H. Les ennemis des enzymes.....	63
1. Quels sont ces ennemis ?.....	63
2. Comment s'attaquent-ils aux enzymes?.....	63
3. Conséquences du dysfonctionnement enzymatique.....	64
I. Une médecine qui tient compte des enzymes.....	65
1. La micronutrition.....	65
2. La macronutrition.....	65

Chapitre 5 L'intestin grêle

A. Architecture du grêle.....	67
1. Anatomie.....	67
2. Structure.....	68
B. Les cellules de la muqueuse du grêle.....	69
1. Les entérocytes ou cellules absorbantes.....	69
2. Les cellules à mucus.....	70
3. Les cellules de Paneth.....	71
4. Les cellules endocrines.....	71
5. Les cellules M.....	71
C. Rôle du grêle.....	72
1. Il participe à la digestion des aliments.....	72

2. Il assure une absorption sélective des substances digérées	72
3. Il permet la progression du chyle.....	72
D. La flore bactérienne du grêle.....	72
E. Les défenses du grêle.....	74
1. Défenses non immunes.....	74
2. Défenses immunes.....	76
F. La tolérance orale.....	77
1. Nécessité de la tolérance orale.....	77
2. Démonstration de la tolérance orale.....	77
3. Mécanismes de la tolérance orale.....	77
G. L'hyperperméabilité du grêle.....	78
1. A l'état physiologique.....	78
2. À l'état pathologique.....	78
3. Méthodes de mesure de la perméabilité du grêle.....	78
4. Causes de l'hyperperméabilité.....	79
5. Conséquences de l'hyperperméabilité.....	80
6. Quelques mots sur le colon droit.....	80
7. Quelques mots sur les alvéoles pulmonaires.....	80

Chapitre 6

Alimentation ancienne et alimentation moderne

A. Variations de l'alimentation au cours des âges.....	83
1. La préhistoire.....	83
2. La période néolithique.....	84
3. L'époque moderne.....	85
4. Les six différences majeures.....	86
5. Alimentation et évolution.....	86
B. Le problème des céréales domestiques.....	87
1. Définition des céréales.....	87
2. Importance des céréales dans l'alimentation.....	87
3. Des céréales préhistoriques aux céréales modernes.....	88
4. Le blé.....	89
5. Le riz.....	90
6. Le maïs.....	90
7. Les effets nocifs des céréales.....	90
C. Le problème des laits animaux.....	92
1. Historique des laits animaux.....	92
2. Le lait de femme.....	92
3. Comparaison entre lait de femme et lait de vache.....	92
4. Les laits maternisés.....	95
5. Les effets nocifs du lait de vache.....	96
D. Le problème de la cuisson.....	97
1. Buts et méthodes de la cuisson.....	97
2. Conséquences visibles de la cuisson.....	97
3. Conséquences chimiques de la cuisson.....	97
4. Les effets nocifs de la cuisson.....	99

5.	Conséquences pratiques.....	101
E.	La préparation des huiles.....	102
F.	La pollution alimentaire.....	103
	1. Les additifs alimentaires.....	103
	2. Les produits administrés aux animaux et végétaux.....	104
	3. L'irradiation des aliments.....	105
	4. Le recours aux aliments biologiques.....	106
G.	Les carences en vitamines et en minéraux.....	107
H.	Autres erreurs dans le domaine alimentaire.....	108
	1. La maladie de la vache folle.....	108
	2. Les excès de la pêche en mer.....	109
	3. Les organismes génétiquement modifiés.....	111
I.	Conclusion.....	112

Chapitre 7

Les principes du régime alimentaire

A.	Les bases de mon régime.....	113
B.	Analyse aliment par aliment.....	113
	1. Les laits animaux.....	113
	2. Les céréales.....	114
	3. Les viandes.....	115
	4. Les charcuteries.....	115
	5. Les œufs.....	115
	6. Les poissons.....	116
	7. Les autres produits de mer.....	116
	8. Les légumes verts.....	116
	9. Les légumes secs ou légumineuses.....	116
	10. Les crudités.....	116
	11. Les fruits frais.....	116
	12. Les fruits secs ou conservés.....	117
	13. Les sucres.....	117
	14. Les huiles.....	117
	15. Aliments divers.....	118
	16. Les condiments.....	118
	17. Les boissons.....	118
C.	Autres recommandations diététiques.....	119
	1. Éviter au maximum le cuit.....	119
	2. Existe-t-il des dangers à manger cru ?.....	120
	3. L'équilibre entre alcalins et acides.....	121
	4. Autres conseils.....	122
	5. Composition des repas.....	122
	6. Quantité de victuailles.....	123
D.	Mesures complémentaires du régime.....	123
	1. Supprimer le tabac.....	123
	2. Avoir une activité physique suffisante.....	124
	3. Éviter au maximum l'impact des stress.....	124

4. Prendre des ferments lactiques.....	125
5. Supplémenter en vitamines, en magnésium et en oligo-éléments.....	125
E. Conclusion.....	127

Chapitre 8

Notions essentielles d'immunologie

A. La réponse immunitaire.....	129
1. Notions d'antigène et de réponse immunitaire.....	129
2. Les cellules présentant les antigènes (CPA).....	130
3. Les cellules répondant aux antigènes.....	130
4. La reconnaissance de l'antigène.....	132
5. L'activation des cellules et la coopération cellulaire.....	135
6. L'action effectrice.....	137
7. L'arrêt de la réponse immunitaire.....	138
8. Caractères principaux de la réponse immunitaire.....	140
9. Interactions entre système immunitaire, système nerveux et système endocrinien.....	140
B. La réaction inflammatoire.....	141
1. Définition.....	141
2. La réaction inflammatoire aiguë.....	141
3. La réaction inflammatoire chronique.....	143
4. Inflammation et immunité.....	143
5. Les radicaux libres.....	144
C. Tolérance et autoimmunité.....	148
1. La tolérance.....	148
2. L'auto-immunité.....	149
D. Le système HLA.....	152
1. Les gènes HLA.....	154
2. Les molécules HLA.....	156
3. Rôle des molécules HLA dans la réponse immunitaire.....	156
4. HLA et auto-immunité.....	159

Chapitre 9

La polyarthrite rhumatoïde

A. Présentation de la maladie.....	161
1. Circonstances de survenue.....	161
2. Symptomatologie et diagnostic.....	161
3. Les lésions engendrées par la PR.....	162
4. Mécanisme.....	163
5. Évolution.....	163
6. Traitement.....	163
B. Les étapes du raisonnement.....	165
1. La PR est une maladie polyfactorielle.....	165
2. Le premier gène de susceptibilité est HLA-DR.....	165

3. Un peptide a un rôle causal dans la PR.....	166
4. Il pourrait s'agir d'un peptide non soi venu de l'intestin. . . .	166
5. Le premier facteur de l'environnement est l'alimentation ...	167
6. Le deuxième facteur de l'environnement est une bactérie intestinale.....	170
7. L'hyperperméabilité du grêle dans la PR et ses causes.	172
8. Le troisième facteur de l'environnement est le stress.	173
9. Le second gène de susceptibilité est lié au sexe féminin. . . .	174
10. Le troisième gène de susceptibilité pourrait contrôler les enzymes ou les mucines intestinales.....	174
C. Une théorie sur la pathogénie de la PR.....	175
D. Variantes de la théorie pathogénique.....	177
1. L'hypothèse de la réaction croisée.....	177
2. L'hypothèse du superantigène.....	178
3. L'hypothèse de substances bactériennes.....	180
E. Conséquences pratiques de cette théorie.....	180
1. Le danger vient de l'intestin.....	180
2. Les médicaments classiques s'adressent à un stade trop tardif	180
3. Il est logique de modifier l'alimentation.....	180
F. La diététique et ses résultats.....	180
Le régime alimentaire.....	180
Les malades traités par cette méthode.....	181
Surveillance des malades.....	181
Durée du régime.....	181
Résultats sur le rhumatisme inflammatoire.....	182
Authenticité des résultats.....	183
Modes d'action du régime.....	184
Comment expliquer les échecs?.....	184
G. Observations de malades.....	184
1. Observation PR 26.....	184
2. Observation PR 15.....	185
3. Observation PR 91.....	187
H. Conclusion.....	189

Chapitre 10

La spondylarthrite ankylosante

A. Présentation de la maladie.....	191
1. Circonstances de survenue.....	191
2. Symptomatologie et diagnostic.....	191
3. Évolution et traitement.....	192
4. Le concept de spondylarthropathies.....	192
5. Les problèmes à résoudre.....	193
B. Les étapes du raisonnement.....	193
1. La SPA est une maladie polyfactorielle.....	193
2. Le premier gène est HLA-B27.....	194
3. Un peptide apparaît comme responsable de la SPA.	194

4. Le premier facteur de l'environnement est une bactérie	195
5. Le deuxième facteur de l'environnement est l'alimentation moderne.....	195
6. Une hyperperméabilité et/ou des lésions de l'intestin sont souvent démontrées dans la SPA.....	196
7. Le second gène est lié au sexe masculin.....	196
8. Le troisième gène gouverne la production des enzymes et/ou des mucines des entérocytes.....	196
C. Une théorie sur la pathogénie de la SPA.....	196
D. Discussion, variantes et conséquences pratiques de la théorie	197
1. Un point à discuter.....	197
2. Variantes de la théorie.....	199
3. Conséquences pratiques de cette théorie.....	199
E. La diététique et ses résultats.....	200
1. Le régime alimentaire.....	200
2. Les malades traités.....	200
3. Surveillance des malades.....	200
4. Durée du régime.....	201
5. Résultats.....	201
6. Authenticité des résultats.....	201
7. Mode d'action du régime.....	202
F. Observations de malades.....	202
1. Observation SPA 3.....	202
2. Observation SPA 16.....	203
G. Conclusion.....	205

Chapitre 11

Les autres maladies auto-immunes de la sphère rhumatologique

A. Rhumatismes inflammatoires.....	207
1. Le rhumatisme psoriasique (RP).....	207
2. La pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR).....	209
3. L'arthrite chronique juvénile (ACJ).....	210
4. Le rhumatisme palindromique.....	216
5. Les rhumatismes inflammatoires non étiquetés.....	216
B. Syndrome de Gougerot-Sjögren.....	217
1. Présentation de la maladie.....	217
2. Une théorie sur le mécanisme du GS.....	218
3. Résultats.....	218
C. Lupus érythémateux disséminé.....	219
1. Présentation de la maladie.....	219
2. Réflexions sur le mécanisme du LED.....	221
3. Les résultats.....	221
D. Sclérodermie.....	224
1. Présentation de la maladie.....	224
2. Réflexions sur le mécanisme de la SD.....	225
3. Les résultats.....	227

E.	Autres connectivites.....	227
----	---------------------------	-----

Chapitre 12

La maladie de Basedow

A.	Présentation de la maladie.....	233
B.	Une hypothèse sur la pathogénie du Basedow.....	235
C.	Les résultats.....	239

Chapitre 13

Sclérose en plaques

A.	Présentation de la maladie.....	243
B.	Une hypothèse sur la pathogénie de la SEP.....	246
C.	Régimes alimentaires et SEP.....	251
D.	Résultats personnels.....	252
E.	Conclusion.....	256

Chapitre 14

Maladies auto-immunes hépatobiliaires

A.	Hépatite auto-immune.....	257
B.	Cirrhose biliaire primitive (CBP).....	259
C.	Cholangite sclérosante primitive (CSP).....	263

Chapitre 15

Autres maladies auto-immunes et hétéro-immunes

A.	Maladies où la diététique est souvent efficace.....	267
	1. Maladie cœliaque (MC).....	267
	2. Dermate herpétiforme (DH).....	270
	3. Uvéite antérieure aiguë (UAA).....	271
	4. Syndrome de Guillain-Barré.....	271
	5. Neuropathies périphériques idiopathiques.....	272
	6. La granulomatose de Wegener (GW).....	274
	7. La périartérite noueuse (PAN).....	277
	8. Néphropathie à IgA.....	278
	9. Maladie de La Peyronie.....	283
	10. Maladie de Horton.....	283
	11. Maladie d'Addison auto-immune.....	284
B.	Maladies où la diététique a une efficacité douteuse, médiocre ou nulle.....	286
	1. Thyroïde de Hashimoto.....	286
	2. Purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI).....	286
	3. Diabète sucré de type I (DSI).....	292
	4. Pemphigus.....	288
	5. Maladie de Churg et Strauss (C/S).....	289

6. Autres maladies.....	289
C. Maladies où la diététique mériterait d'être essayée à titre curatif	290
D. Maladies où la diététique mériterait d'être essayée à titre préventif	290
1. Anémie de Biermer.....	290
2. Narcolepsie.....	291
E. Conclusion.....	297
1. La vision classique de l'auto-immunité.....	297
2. Ma vision de l'auto-immunité.....	297

Chapitre 16

Notions essentielles de chimie

A. Les matériaux de l'organisme.....	301
1. L'eau.....	302
2. Les minéraux.....	302
3. Les vitamines.....	302
4. Les glucides ou sucres.....	302
5. Les lipides ou corps gras.....	304
6. Les protéines.....	307
7. Les nucléotides.....	310
B. Catabolisme et anabolisme.....	311
1. Le métabolisme énergétique.....	311
2. Le métabolisme de synthèse.....	316

Chapitre 17

Notions essentielles de physiologie cellulaire

A. Quelques définitions.....	319
B. Structure des cellules humaines.....	319
C. Communications des cellules avec le milieu extérieur.....	323
D. Communications des cellules entre elles.....	324
E. La mitose.....	329
F. L'apoptose.....	331
G. La matrice extracellulaire (MEC).....	335
1. Nécessité de la MEC.....	335
2. Structure de la MEC.....	335
3. Fonctions de la MEC.....	336
G. Organes, tissus, appareils et systèmes.....	336

Chapitre 18

La théorie de l'encrassement

A. Le fonctionnement des cellules.....	339
B. Les déchets venus de l'intestin.....	340
C. La notion d'encrassement.....	341
D. Le devenir des cellules encrassées.....	342
E. Comment prévenir ou traiter l'encrassement ?.....	345

Chapitre 19

La pathologie d'encrassement en rhumatologie

A.	Fibromyalgie (FM).....	347
	1. Données classiques sur la fibromyalgie.....	347
	2. Une conception nouvelles de la fibromyalgie.....	354
B.	Tendinites.....	359
	1. Les tendinites inflammatoires.....	359
	2. Les tendinites mécaniques.....	359
	3. Les tendinites par encrassement.....	360
C.	Arthrose.....	362
	1. Définition.....	362
	2. Notions générales.....	362
	3. Les tendinites par encrassement.....	367
	4. Mécanisme d'action du changement nutritionnel.....	370
D.	Ostéoporose.....	370
E.	Goutte.....	374
F.	Autres maladies.....	377

Chapitre 20

La pathologie d'encrassement en neuropsychiatrie

A.	Céphalées.....	379
B.	Autisme.....	383
C.	Schizophrénie.....	385
D.	Dépression nerveuse endogène.....	387
E.	Maladie d'Alzheimer.....	393
F.	Maladie de Parkinson.....	398
G.	Dystonie.....	405
H.	Sclérose latérale amyotrophique (SLA).....	406

Chapitre 21

Pathologie d'encrassement et maladies métaboliques

A.	Diabète sucré de type 2 (DS2).....	409
B.	Autres troubles métaboliques.....	424
	1. Hypoglycémie.....	424
	2. Hypercholestérolémie.....	425
	3. Spasmophilie.....	426
	4. Surpoids et obésité.....	427

Chapitre 22

Autres maladies d'encrassement non malignes

A.	Athérosclérose.....	429
B.	Hémopathies diverses.....	438
C.	Maladies diverses.....	439

D.	Vieillessement.....	442
E.	Problèmes des sportifs.....	445

Chapitre 23

Connaissances actuelles sur les cancers

A.	Définition.....	449
B.	Les gènes du cancer.....	450
	1. Les gènes directement responsables.....	450
	2. Les gènes intervenant indirectement.....	451
C.	Les anomalies génétiques conduisant à la transformation maligne d'une cellule.....	452
	1. Analyse des modifications génétiques.....	452
	2. Conséquences des modifications génétiques.....	453
D.	Cancers héréditaires et cancers acquis.....	454
	1. Les cancers héréditaires.....	454
	2. Les cancers acquis.....	454
E.	Constitution d'un cancer.....	454
	1. Formation de la cellule maligne initiale.....	454
	2. Formation de la tumeur maligne.....	455
	3. Métastases.....	456
F.	Facteurs de l'environnement et cancers.....	458
	1. Les radiations.....	458
	2. Les produits chimiques.....	459
	3. Les virus.....	460
	4. Les bactéries non intestinales.....	460
G.	Traitement des cancers.....	460
	1. Les moyens thérapeutiques classiques.....	460
	2. Les résultats.....	461
	3. Commentaires.....	462
	4. Existe-t-il d'autres voies thérapeutiques?.....	463

Chapitre 24

Encrassage, régime hypotoxique et cancers

A.	La théorie de l'encrassage est applicable à de nombreux cancers ..	465
	1. Quelles sont les substances encrassantes ?.....	465
	2. L'encrassage cellulaire.....	465
	3. L'encrassage intracellulaire.....	466
	4. L'encrassage des cellules immunes.....	467
B.	Alimentation et cancer.....	467
	1. Corrélations entre certains aliments et certains cancers.....	467
	2. L'exemple du cancer du sein.....	469
	3. Aliments dangereux et aliments protecteurs.....	471
C.	Régime hypotoxique et prévention du cancer.....	471
	1. La logique du régime hypotoxique.....	471
	2. Les résultats.....	473

D.	Régime hypotoxique et traitement du cancer.....	475
	1. Que peut-on attendre du changement nutritionnel ?.....	475
	2. Les résultats.....	475
E.	Conclusion.....	482
	1. Le point sur le cancer.....	482
	2. Le point sur le régime.....	483

Chapitre 25

La théorie de l'élimination

A.	Existence d'une élimination.....	485
B.	Les molécules à éliminer.....	486
C.	Les moyens employés pour l'élimination.....	486
D.	Les voies de l'élimination.....	487
E.	L'élimination physiologique.....	489
F.	L'élimination pathologique.....	490
G.	Comment prévenir ou traiter la pathologie d'élimination ?.....	491
H.	Élimination et survie des humains.....	491

Chapitre 26

La pathologie d'élimination du tube digestif

A.	Colite.....	493
B.	Colites microscopiques.....	496
C.	Rectocolite ulcérohémorragique.....	498
D.	Maladie de Crohn.....	500
E.	Gastrite.....	510

Chapitre 27

La pathologie d'élimination cutanée

A.	Acné.....	511
B.	Eczéma.....	514
C.	Urticaire.....	516
D.	Psoriasis.....	518
E.	Autres affections dermatologiques.....	522

Chapitre 28

La pathologie d'élimination bronchique

A.	Bronchite chronique.....	523
B.	Asthme.....	526

Chapitre 29

Autres pathologies d'élimination

A.	Maladies des muqueuses de la sphère ORL et des conjonctives ...	535
	1. Infections à répétition.....	535

2. Allergies.....	536
3. Polypes nasaux.....	537
4. Aphtes.....	537
B. Maladies caractérisées par l'activation de certaines variétés de leucocytes.....	538

Chapitre 30

Maladies de mécanismes complexes

A. Maladie de Behçet.....	543
B. Sapho.....	554
C. Sarcoïdose.....	557
D. Sensibilité biochimique environnementale (SBE).....	559
E. Syndrome de fatigue chronique (SFC).....	561

Chapitre 31

Synthèse de la théorie et des résultats

A. Conception d'ensemble de la théorie.....	565
B. Les maladies qui résistent au régime hypotoxique.....	567
C. Les résultats qui obéissent souvent au régime hypotoxique.....	569
1. Les succès.....	569
2. Les échecs.....	574
3. Les cas intermédiaires.....	580
4. L'échappement au régime.....	580
5. Les limites de la méthode.....	581
6. Transposition aux animaux.....	581
7. Authenticité des résultats.....	582

Chapitre 32

Pratique du régime alimentaire

A. Conduite du régime alimentaire.....	585
1. Proportion de sujets appliquant les prescriptions.....	585
2. Manière de suivre le régime.....	586
3. Prix de revient du régime.....	586
4. Facilité à suivre le régime.....	587
5. Les délais à respecter.....	587
6. Nécessité du long terme.....	587
B. Autres problèmes liés au régime.....	587
1. Les médicaments.....	587
2. Les variations de poids.....	588
3. Les épurations.....	589
4. Les carences éventuelles.....	589
5. Les infections bactériennes et les parasitoses.....	590
C. Conclusion.....	590

Chapitre 33

Conclusion

A.	Sur le plan médical.....	591
B.	Au-delà de la médecine.....	594
	1. Les principales erreurs.....	594
	2. Les dangers nous guettent.....	598
	3. Les mesures à prendre.....	599
C.	Quelques mots pour finir.....	603

Annexe :

25 jours de régimes

-	Suggestion de menus remise en consultation.....	605
-	Quelques desserts.....	608
-	Rappels des oligo-éléments contenus dans les principaux produits alimentaires.....	613

<i>Bibliographie.....</i>	<i>617</i>
---------------------------	------------

PREFACE *de la première édition*

La première médecine, c'est celle que nous avons appris et que nous enseignons : la médecine traditionnelle des signes ou symptômes jusqu'aux traitements des maladies les plus complexes. Les excès de cette première médecine sont de plus en plus mal perçus par les malades qui se sentent plus souvent objets que sujets.

*La deuxième médecine est représentée par les « médecines douces » avec la naturopathie et l'homéopathie *. Celle-ci utilise des médicaments à des doses « très faibles et même extrêmement petites ». L'homéopathie * est opposée à l'allopathie qui est la première et la plus ancienne médecine.*

La troisième, c'est l'alimentation.

Notre collègue, Jean Signalet nous fait prendre justement conscience que notre alimentation est une véritable médecine, avec ses bases historiques et scientifiques : anatomiques, physiologiques... N'est-ce pas les calories, l'azote, les minéraux et les vitamines qui nous font vivre autant que le cœur, le cerveau ou les reins !

Pourquoi opposer chacune de ces médecines par ses spécialistes et défenseurs ? Serait-il impossible à tout médecin d'avoir les compétences nécessaires à l'exercice de ces trois médecines ? Certainement pas !

A notre avis, ces trois médecines ne s'opposent pas, elles sont essentiellement complémentaires.

La preuve nous en est donnée par l'auteur qui a acquis les plus hautes connaissances au cours de 41 années de formation médicale comme clinicien et biologiste.

Mon ami Jean Signalet possède les titres les plus prestigieux : interne des hôpitaux de Montpellier, chef de clinique-assistant, hématologue et immunologue, puis biologiste des hôpitaux de haut niveau, spécialiste de transplantation, enfin universitaire de la plus ancienne école de médecine d'Europe.

Son immense expérience lui a permis de remettre en cause les faux acquis, de pénétrer les nombreux « non-dits » de la médecine moderne.

Qui oserait dire que les cancérologues sont nombreux parce qu'il y a de plus en plus de cancers et que les espoirs de guérir un cancer du sein ou du cerveau aujourd'hui ne sont pas tellement meilleurs qu'il y a vingt ans !

* S. HAHNEMAN, *Exposition de la doctrine homéopathique ou Organon de l'art de guérir*, éditions O.E.I.L., Paris, 1986.

Ce livre très documenté, réellement scientifique, est à la portée de tous ceux qui réfléchissent à la médecine du troisième millénaire, sans avoir « le nez collé sur la vitre » de leur spécialiste ou sur le dernier magazine grand public qui cherche à racoler des lecteurs en leur faisant croire que demain la science résoudra tous les problèmes.

Jean Signalet démontre avec la logique du bon sens et au fil de chapitres très bien structurés que l'alimentation peut être la meilleure ou la pire des choses.

Le lecteur pressé se reportera à la fin de chaque rubrique ou chapitre à un résumé très clair intitulé « Les points importants ». Les illustrations très détaillées qui accompagnent et aèrent le texte sont bienvenues et très démonstratives.

Tous les étudiants, tous les médecins qui aiment leur métier, tous les malades qui veulent comprendre la ou les causes de leurs maux auront ce livre et pourront s'y référer pour mieux soigner ou se soigner, mieux prévenir simplement par une alimentation saine qui consiste à « manger mieux et meilleur ».

Les rhumatologues, gastro-entérologues, nutritionnistes, immunologistes, allergologues, dermatologues... cancérologues et même ceux qui s'occupent du Sida ne sont pas si éloignés qu'ils le pensent. Ne soignent-ils pas souvent le même patient ? C'est la nutrition qui fait l'unité du corps humain cohérent. Tous les conseils nutritionnels vont dans le même sens.

Le jour où les responsables des grands organismes de recherche, INSERM, CNRS, INRA... comprendront l'importance de mettre en priorité les recherches en nutrition, ils feront faire des bonds en avant énormes à la médecine, rejoignant Hippocrate qui voyait juste 500 ans avant Jésus-Christ. « Que ton aliment soit ton médicament », et la Sécurité Sociale se portera mieux.

Si l'on veut éviter l'essoufflement de la recherche fondamentale, si l'on veut donner du tonus aux chercheurs qui veulent être plus proches des préoccupations des humains qui souffrent, il faut étudier autant la nutrition des cellules saines ou malades que celle de l'organisme tout entier.

Ce livre est plus que d'actualité, il ouvre des perspectives nouvelles qu'il est urgent de prendre en considération. L'avenir de la médecine et plus encore de nos patients en dépend.

Merci au docteur Jean Signalet pour ce livre exceptionnel, fruit d'une grande expérience et de réflexions scientifiques aussi audacieuses que cohérentes.

Henri JOYEUX,
Professeur de cancérologie et de chirurgie digestive
de la Faculté de Médecine de Montpellier.

AVANT-PROPOS DE LA PREMIERE EDITION

En écrivant ce livre je voulais atteindre deux objectifs difficiles à concilier :

1) Présenter aux médecins et, d'une façon plus générale aux personnes dotées d'une culture scientifique, une conception nouvelle sur le mécanisme de certaines maladies.

2) Intéresser les autres lecteurs, ceux qui constituent le « grand public ».

Ma vision de la pathologie paraîtra certainement surprenante à beaucoup de mes confrères. Il était donc nécessaire d'analyser de façon détaillée toutes les étapes de mon raisonnement et d'étayer mes hypothèses par de solides arguments scientifiques. Je crois avoir rempli ces critères et avoir ainsi atteint mon premier but.

Le principal danger de cette option était de réaliser un ouvrage compliqué, hors de portée de beaucoup de gens. Or tous, malades comme bien portants, doivent pouvoir comprendre mes théories, d'autant que celles-ci débouchent en pratique sur un régime alimentaire, capable très souvent de prévenir, d'améliorer ou de guérir des affections graves.

Évidemment, les choses ne sont pas simples. Sinon on connaîtrait depuis longtemps le mécanisme de la spondylarthrite ankylosante, de la fibromyalgie primitive, du psoriasis ou des tumeurs malignes et on saurait comment les traiter efficacement.

La vérité est donc relativement complexe. Même si certains amendements, certaines corrections, certains perfectionnements sont à apporter à mes propositions, j'ai la conviction d'avoir approché cette vérité. Il restait à la rendre accessible aux non spécialistes. Pour cela, j'ai utilisé plusieurs moyens :

** Exposer longuement les bases de chimie, de physiologie, de génétique, d'immunologie et d'anthropogénèse nécessaires à la compréhension de la suite de l'ouvrage.*

** Rappeler les principaux caractères de chaque maladie : circonstances de survenue, signes cliniques, résultats des examens complémentaires, évolution, etc.*

** Employer chaque fois que possible le langage de tous les jours à la place du jargon médical : fatigue au lieu d'asthénie, manque d'appétit au lieu d'anorexie, etc. Lorsqu'un terme scientifique est irremplaçable, sa signification est expliquée.*

** Accompagner le texte de nombreuses figures et tableaux, car un bon schéma est parfois plus clair qu'une longue tirade.*

Ai-je réussi dans ma seconde entreprise ? Je l'espère sans en être certain. Les lecteurs en jugeront et je tiendrai compte de leur avis, si l'occasion m'est offerte de rédiger une nouvelle version de ce livre.

J.S.

AVANT-PROPOS DE LA CINQUIEME EDITION

Trois ans et huit mois après la quatrième édition de cet ouvrage, une cinquième édition m'est apparue nécessaire. Il ne s'agit pas d'une banale mise à jour, mais de l'incorporation de nombreux faits nouveaux, entraînant une véritable refonte. Il n'est pas un chapitre qui n'ait été modifié en plusieurs endroits et certains chapitres ont été complètement remaniés.

Les principaux changements par rapport à la version précédente sont les suivants :

1) L'adjonction de certaines bases scientifiques :

Les notions sur l'intestin grêle, la génétique, l'environnement, l'immunologie, la chimie et la physiologie cellulaire, disposées à certains points stratégiques du texte, ont été simplifiées et clarifiées, autant que faire se peut. Un chapitre spécial a été prévu pour les enzymes, qui constituent un des trois piliers fondamentaux de mes conceptions. Certains éléments nouveaux ont d'autre part été introduits :

** La description des divers types de jonction qui unissent les entérocytes*

** La matrice extra-cellulaire, complément inséparable de la cellule*

2) La création de quatre chapitres nouveaux :

** Celui sur les enzymes, déjà mentionné*

** Celui sur les maladies auto-immunes hépatobiliaires.*

** Celui sur les maladies d'encrassement métaboliques.*

** Enfin le chapitre sur le cancer a été dédoublé.*

3) L'étude de nouvelles affections :

La quatrième édition rassemblait 75 maladies, dont 69 souvent curables par le régime alimentaire hypotoxique et 6 réfractaires.

La cinquième édition réunit 115 maladies, dont 91 (+ 22) qui répondent bien au changement nutritionnel et 24 (+ 18) qui ne répondent pas. Il est particulièrement intéressant d'essayer de comprendre le pourquoi de ces échecs, ce qui conduit à élucider en partie ou en totalité le mécanisme de ces affections.

Parmi les maladies nouvelles qui bénéficient souvent de la diététique, je citerai la polychondrite chronique atrophiante, la cholangite sclérosante primitive, certaines maladies cœliaques non guéries par l'exclusion du blé, du seigle et de l'orge, l'Addison auto-immun, l'autisme, l'artérite des membres inférieurs, la dyspepsie, la gastrite et le reflux gastro œsophagien.

4) Un approfondissement de certains sujets :

Certaines questions, que je trouve importantes, ont été développées plus longuement que dans la quatrième édition : ma vision de l'auto-immunité, l'effet de serre et la sécurisation de l'énergie nucléaire.

D'autres domaines ont été abordés pour la première fois : l'irradiation des aliments, les effets favorables de ma méthode chez les sportifs, ainsi que le concept de la micro et de la macro-élimination.

5) Un remaniement majeur de plusieurs chapitres :

Je pense ici au rhumatisme psoriasique, à la sclérose en plaques, à la fibromyalgie, à la migraine, à l'eczéma, aux aphtes, à la sarcoïdose, à la sensibilité chimique multiple et au syndrome de fatigue chronique.

6) Des résultats plus étendus :

A l'heure actuelle, 2 500 patients appliquent mes principes diététiques, la plupart avec un recul de plusieurs années. Ceci autorise des conclusions de plus en plus solides. Ainsi les succès fréquents ne font plus aucun doute dans le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, la sclérose en plaques, le diabète sucré de type 2, l'arthrose, la maladie de Crohn, l'acné, l'asthme et la maladie de Behçet, en se limitant à quelques exemples.

Cette cinquième édition s'imposait donc. J'espère qu'elle trouvera auprès de mes lecteurs le même accueil favorable que les précédentes.

Docteur Jean SEIGNALET

CHAPITRE 1

QUELQUES EXPLICATIONS PRÉLIMINAIRES

« Pour atteindre à la vérité, il faut, une fois dans sa vie, se défaire de toutes les opinions que l'on a reçues et reconstruire de nouveau et dès le fondement tout le système de ses connaissances. »

René DESCARTES.

« Cherchez la cause des causes. »

HIPPOCRATE.

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il me paraît utile d'informer le lecteur du pourquoi, du comment et de la chronologie de mes recherches. Ma démarche, que je crois logique, lui fera peut-être saisir, dès le début de cet ouvrage, **l'importance d'une bonne alimentation.**

A. POURQUOI S'INTÉRESSER À LA NUTRITION ?

Les auditeurs de mes conférences sont parfois surpris que le médecin classique que je suis, passé par la filière universitaire et la filière hospitalière, place au premier rang, pour la prévention et le traitement de nombreuses maladies, un régime alimentaire bien choisi. C'est entre 1983 et 1988 que se sont précisés dans mon esprit **quatre arguments principaux** qui m'ont orienté vers cette voie.

1. Ma conviction de l'extrême importance de la nutrition

Cette conviction était déjà celle d'Hippocrate, dont l'œuvre contient de nombreux plaidoyers en faveur d'une nourriture saine et qui allait jusqu'à dire : « Que ton aliment soit ton seul médicament. » Le message devait être négligé par la plupart de ses successeurs et, à **l'heure actuelle, la diététique n'a qu'un rôle insuffisant en thérapeutique** :

* D'abord parce que ses **indications sont limitées** à un nombre restreint de situations.

* Ensuite parce que **cette diététique demeure relativement simpliste** : réduction du sel dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, réduction des protéines dans l'insuffisance rénale chronique, réduction des

glucides dans le diabète sucré, réduction des lipides dans l'hypercholestérolémie, réduction des calories dans l'obésité.

* Enfin parce que ces diverses mesures visent à **traiter les symptômes**, autrement dit les conséquences de la maladie, **et non les causes**. Le cas de la maladie coéliqua que l'on guérit par suppression de l'agent responsable, le gluten, fait partie des exceptions.

Les conceptions actuelles de la diététique sont surtout fondées sur le nombre de calories, sur l'équilibre glucides/lipides/protides et sur un apport suffisant de vitamines et de calcium. Quelques précurseurs, comme MENETRIER (1958) et KOUSMINE (1980) ont souligné l'importance des oligo-éléments.

Or il est bien établi que les divers constituants de notre corps se renouvellent progressivement au fil des ans et que les substances nécessaires à ce **renouvellement** sont puisées dans notre nourriture. D'autre part, nos cellules tirent **l'énergie indispensable** à leur fonctionnement de l'alimentation. Encore faut-il que celle-ci ne soit pas génératrice de trop de déchets qui vont entraver le déroulement normal de nos métabolismes.

La vision quantitative de la nutrition doit être remplacée par une vision qualitative. Dans une voiture construite pour utiliser du super, nul n'aurait l'idée de faire le plein avec du gazole. La bonne santé de notre organisme étant plus importante que celle de notre automobile, il me paraît primordial de déterminer quels sont les aliments qui nous conviennent et ceux que nous devons éviter.

2. Les travaux de quelques précurseurs

Depuis des temps immémoriaux, des médecins et des non médecins ont préconisé de **nombreuses variétés de régimes alimentaires**. Chaque chercheur attribue de grandes vertus à la diététique qu'il a mise au point et prétend qu'elle a des effets favorables sur la santé des humains. Dans un ouvrage récent, JOYEUX (1994) a passé en revue les principaux régimes proposés à notre époque. Dans la plupart des cas, les résultats avancés par les auteurs sont très contestables et les raisons scientifiques présentées pour adopter tel ou tel mode nutritionnel ne semblent pas fondées.

De cette cohorte de pseudo chercheurs où voisinent les illuminés et les escrocs se détachent certains précurseurs :

* **Edward BACH** qui a souligné le rôle majeur de l'intestin dans la bonne et la mauvaise santé, le danger des aliments cuits et les relations entre certaines bactéries de la flore intestinale et les maladies chroniques.

* **Paul CARTON** qui a proposé la première approche des processus d'engrassage et d'élimination.

* Au cours des dernières décennies, il faut surtout citer **KOUSMINE BURGER et FRADIN**. TOUS trois ont construit une théorie logique. Tous trois ont obtenu des succès nets.

KOUSMINE (1980) (1983) (1987) et BURGER (1985) (1988) ont établi **un lien entre deux faits :**

* L'homme moderne ne mange pas de la même manière qu'autrefois.

* Certaines maladies rares aux temps anciens sont devenues fréquentes aujourd'hui.

Il est donc logique de revenir à **une nourriture de type ancestral pour prévenir ou guérir ces affections**. La différence entre les deux auteurs est dans la date où s'est produit le changement d'alimentation :

* Pour KOUSMINE, c'est au début de l'ère industrielle, c'est-à-dire dans les premières années du XIX^e siècle.

* Pour BURGER, c'est au début de la période néolithique, il y a 5 000 ans.

Les succès obtenus par KOUSMINE ont été authentifiés par un nombre important de médecins. Ceux de BURGER ont été vérifiés par quelques médecins et par d'autres témoins dignes de foi.

FRADIN (1991a) dénonce **les dangers de l'alimentation occidentale**, responsable d'une forte augmentation des pathologies dites dégénératives : athérosclérose, cancers, affections auto-immunes, diabète gras entre autres. Il a mis au point un régime hypotoxique souvent fort bénéfique pour ses patients.

Ces trois auteurs ont eu le mérite de mettre au point des méthodes nutritionnelles souvent efficaces. C'est déjà beaucoup. D'autre part ils ont élucidé certains des mécanismes par lesquels intervient l'alimentation moderne :

* KOUSMINE a bien montré le danger des techniques industrielles de préparation des produits, les carences fréquentes en vitamines, en minéraux et en acides gras poly-insaturés, l'existence d'une porosité intestinale. Cependant toutes ces explications ne sont que partielles. Il manque une conception d'ensemble. Nous verrons qu'il est possible d'aller beaucoup plus loin dans ce domaine.

* BURGER a construit la théorie de l'inadaptation des enzymes humaines à certains aliments actuels.

* FRADIN a incriminé les carences en acides gras oméga 3, la cuisson à forte température, les produits laitiers, les céréales cuites et les toxiques lipophiles.

3. Les irritants mystères de la médecine

Pendant de longs siècles, la médecine est restée ignorante et inefficace. Avant 1940, on avait tôt fait de recenser les quelques médicaments vraiment utiles : aspirine, héparine, insuline et digitaline. Ce n'est que depuis cette époque qu'ont été faites de **nombreuses découvertes**. Les examens biologiques se sont multipliés, l'imagerie médicale s'est considérablement diversifiée, les greffes d'organes et de tissus sont devenues banales, l'arsenal médicamenteux s'est considérablement étoffé avec les antibiotiques, les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les anti-inflammatoires, etc., la biologie moléculaire localise les gènes et détermine leur structure.

Les revues spécialisées, mais aussi les journaux et la télévision, ont largement parlé de ces importants progrès. Les commentateurs sont très admiratifs et souvent trop optimistes. Des travaux encore préliminaires, des médicaments encore à l'essai, sont présentés comme des solutions définitives. Que de fois on nous a annoncé la guérison de tous les cancers ou la vaccination contre le SIDA, sans que les promesses soient suivies d'effets.

La réalité est nettement moins brillante. Certes la durée moyenne de la vie a augmenté chez les Occidentaux. Ce point positif est dû essentiellement aux facteurs suivants :

* Diminution considérable de la mortalité infantile, grâce aux avancées de la gynécologie et de la pédiatrie.

* Diminution considérable de la mortalité par infections bactériennes et virales, grâce aux vaccinations et aux antibiotiques.

* Sauvetage de nombreux patients grâce à la chirurgie. On ne meurt qu'exceptionnellement d'une appendicite ou d'une hernie étranglée, pour citer deux exemples parmi bien d'autres.

* Efficacité de certains médicaments dans certaines situations : ainsi les antithyroïdiens de synthèse dans la maladie de Basedow ou la radiothérapie et la chimiothérapie dans la maladie de Hodgkin.

Mais si les humains vivent souvent plus longtemps, beaucoup d'entre eux ont des problèmes de santé :

* **Certaines affections**, autrefois relativement rares ou exceptionnelles **sont devenues beaucoup plus fréquentes**. C'est le cas de l'obésité, du diabète sucré de la maturité, de la maladie de Crohn, de l'asthme et d'une façon générale des pathologies allergiques.

* **Les maladies dégénératives sont de plus en plus répandues**. L'arthrose, l'ostéoporose, l'athérosclérose responsable des affections cardiovasculaires, frappent de nombreux individus. Le cancer guérit une fois sur deux, mais a doublé son incidence, si bien qu'il entraîne autant de décès qu'autrefois. Les démences séniles atteignent 12 % des octogénaires et 30 % des nonagénaires.

En somme, si l'on recense davantage de gens âgés qu'il y a cent ans, ces vieillards sont souvent dans un triste état. La cause majeure de cette situation est notre **méconnaissance de la pathogénie** (mécanisme du développement) **de nombreuses maladies**. Presque toutes celles qui sont étudiées dans ce livre, et il y a en a 112 au total, sont classiquement considérées comme mystérieuses.

Notre ignorance des processus conduisant à la genèse de ces diverses affections a de fâcheuses répercussions sur le plan pratique. **Nous ne savons pas prévenir ces maladies et, quand elles sont déclarées, nos thérapeutiques sont inefficaces ou insuffisamment efficaces ou trop rarement efficaces**. L'idéal serait de s'attaquer aux causes (**traitement étiologique**), ce qui serait très bénéfique, alors que nous soignons seulement les conséquences (**traitement symptomatique**) avec des résultats inconstants ou limités.

Cette carence pathogénique conduisant à une insatisfaction thérapeutique est fort irritante pour le médecin. Cette irritation chronique m'a conduit un jour à me poser la **question clef** : « Comment se fait-il, avec les importants progrès réalisés dans de nombreuses sciences, que nous soyons encore incapables d'élucider le mécanisme de tant de maladies ? ». Et **une réponse plausible** était la suivante : « La complexité croissante de la médecine a conduit la plupart des cliniciens et des chercheurs de haut niveau à une **spécialisation de plus en plus étroite**. Dès lors ils ne connaissent que quelques facettes d'un état pathologique et non les autres. Cette **vision partielle** leur interdit d'aboutir à une conception globale du problème. »

4. Ma double culture, médicale et biologique

Bien qu'il soit aujourd'hui impossible d'être omniscient, j'ai du moins acquis une culture relativement étendue puisque j'ai travaillé dans deux domaines différents : la médecine et la biologie.

De 1959 à 1968, j'ai pratiqué la médecine, parfois spécialisée et souvent générale. De 1968 à 1983, je me suis consacré à la biologie, en particulier à l'immunologie et à la génétique, en conservant toutefois quelques activités cliniques. Depuis 1983, tout en continuant à exercer mes **fonctions de biologiste**, j'ai repris un véritable **travail**, occupant une partie de mes loisirs pour l'exercice de la médecine générale.

Cette double culture, autrefois envisageable, est devenue aujourd'hui presque impossible. En effet, dès le début de leur internat, les étudiants doivent choisir entre la clinique et la biologie. Il est même question d'interdire aux biologistes de rédiger une ordonnance et de prescrire des médicaments. À mon avis, cette évolution est regrettable. La double formation dont j'ai bénéficiée m'a fourni une base solide, à partir de laquelle ont pu se développer mes recherches actuelles.

B. CONDUITE DES RECHERCHES

1. Sur le plan théorique

Désireux de développer **une vision la plus globale possible**, je me suis astreint, pendant plusieurs heures chaque semaine, à la **lecture de nombreux articles médicaux**, fournis par l'excellente bibliothèque du Centre Hospitalier de Montpellier. Je ne me suis pas limité comme par le passé aux publications portant sur ma spécialité ou sur quelques questions cliniques limitées. Mes lectures ont englobé :

- * **La plupart des secteurs de la médecine** et principalement : rhumatologie, gastro-entérologie, endocrinologie, neurologie, psychiatrie, dermatologie, ophtalmologie, pneumologie, cancérologie et bien entendu diététique.

- * **Plusieurs secteurs de la biologie** et notamment : immunologie, génétique, anthropologie, bactériologie, biologie moléculaire, biologie du vieillissement et physiologie, avec dans cette dernière branche une attention particulière pour la physiologie cellulaire et pour l'intestin grêle, ce dernier étant intéressant à un double titre : par sa paroi et par sa flore bactérienne.

Ces séances de bibliographie sont assez comparables à des parties de pêche. Il arrive de rentrer bredouille ou de ramener seulement quelques petites pièces. Mais quelquefois on capture un gros poisson. Il s'agit **d'un article qui va, soit renforcer, soit amplifier, soit contredire une hypothèse**. J'ai par exemple souvenir d'une publication qui démontrait que l'interféron gamma peut se fixer sur les cellules de la muqueuse du grêle et abaisser fortement la résistance électrique de la barrière intestinale. Ce jour-là, j'ai compris pourquoi les agressions psychologiques provoquent souvent de petites poussées dans les rhumatismes inflammatoires. La relation sera expliquée plus loin.

L'auteur de la publication se cantonnait à la physiologie digestive et n'imaginait pas que sa découverte pouvait avoir une importance dans les rhumatismes inflammatoires. D'autre part, il serait étonnant qu'un rhuma-

tologue ait lu cet article, à première vue fort éloigné de sa spécialité. Ainsi un maillon dans la chaîne des événements qui conduit à une polyarthrite rhumatoïde ou à une spondylarthrite ankylosante peut passer inaperçu, alors qu'il va apparaître clairement dans une **vision plus globale**.

Dans la **compréhension du mécanisme des maladies**, les signes cliniques ont leur importance. Mais l'élément majeur est souvent **l'anatomie pathologique**, les examens biologiques et l'imagerie médicale, c'est-à-dire l'examen au microscope des organes et des tissus lésés. À partir de cette base solide, on peut avancer des hypothèses plausibles sur les événements qui se déroulent à l'échelon moléculaire, **au-delà du microscope**, sur le plan immunologique et sur le plan métabolique.

Ces **lectures instructives** alternant avec des **périodes de réflexion** m'ont permis de proposer des hypothèses sur la pathogénie de **plus de 100 maladies**, considérées jusqu'à présent comme inexplicables, en partie ou en totalité. Comme l'illustrent de nombreuses figures dans cet ouvrage, il s'agit de **mécanisme complet du développement**, allant de la cause première, le plus souvent l'alimentation moderne, à la constitution des lésions caractéristiques de l'affection, en passant par de multiples étapes.

Ces analyses m'ont conduit à distinguer **trois variétés de mécanismes** :

- * La pathologie **auto-immune**.
- * La pathologie **d'encrassement**.
- * La pathologie **d'élimination**.

Les diverses maladies que ma méthode peut améliorer se classent dans l'une ou l'autre de ces trois catégories. Quelques rares troubles ne font pas appel à un seul mécanisme, mais à deux réunis. J'ai aussi proposé des explications pour les affections où ma méthode échoue.

Dans ma façon de raisonner, j'ai toujours tenté de privilégier les **questions majeures** et de prendre les **chemins les plus courts**. D'énormes efforts sont gaspillés par beaucoup de chercheurs sur des points de détail, souvent sans intérêt pratique, à court comme à long terme. J'ai essayé d'éviter cet écueil. Ainsi par exemple, j'attribue le diabète sucré de la maturité à un encrassement du pancréas et des muscles. Parmi les nombreuses enzymes qui interviennent dans les cellules β du pancréas et les cellules musculaires, j'ignore lesquelles sont bloquées par l'encrassement. L'avenir éclairera ce point, intéressant mais pas essentiel. L'important est qu'un régime alimentaire bien choisi dégraisse les tissus malades et normalise la glycémie. C'est pour moi le principal.

2. Sur le plan pratique

Chaque fois qu'une maladie m'a semblé pouvoir bénéficier de la diététique, je me suis attaché à **recruter des volontaires** désireux d'essayer ma méthode. Nombreux sont les patients souffrant de maux pénibles qui ont résisté en partie ou en totalité aux divers traitements déjà appliqués.

Ces sujets sont convoqués à une **consultation initiale** qui permet de vérifier le diagnostic et d'établir un **bilan clinique et biologique**. Quand le malade prend des médicaments, deux cas se présentent :

- * Ou bien il s'agit de médicaments consommés depuis longtemps sans entraîner de bénéfice et je les supprime.

* Ou bien il s'agit de médicaments anciens qui ont une efficacité partielle ou des médicaments récents qui auront peut-être un effet favorable et je les conserve.

Lors de cette première entrevue, **je considère comme essentiel d'exposer de façon détaillée mon opinion sur le mécanisme de l'affection et de faire comprendre pourquoi un changement nutritionnel peut transformer profondément la situation.** Un régime alimentaire ne doit pas être adopté comme une religion. Je ne demande pas au patient une foi aveugle, mais plutôt un **effort intellectuel** afin qu'il saisisse clairement les motifs de ce nouveau traitement.

Malgré ces précautions, **50 % des sujets abandonnent** au bout de quelques jours ou quelques semaines la diététique. **Les 50 % restants persévèrent**, soit en raison d'une volonté plus ferme, soit à cause d'une meilleure compréhension du message.

Des contrôles ont lieu tous les trois mois, au cours de la première année et de façon plus espacée au cours des années suivantes. Lorsqu'un bénéfice évident est constaté, il est instructif d'arrêter les médicaments ou le régime pour déterminer lequel des deux facteurs est responsable de l'amélioration. Dans certains cas, les deux éléments ont apporté chacun leur contribution et méritent d'être continués ensemble.

À la fin de la première année, un nouveau **bilan clinique et biologique** est effectué et comparé avec le bilan de départ :

* **En cas de succès**, le régime ancestral doit être poursuivi pendant toute la vie, sous peine de rechute.

* **En cas d'échec**, j'avais autrefois tendance à proposer l'arrêt du régime ancestral, mais mon attitude a changé. Je crois que la diététique mérite d'être continuée quand même pour plusieurs raisons :

1) Même si elle n'a pas fait disparaître la maladie du patient, elle a toujours des effets bénéfiques en **décrassant** les cellules et les tissus et en **ralentissant le vieillissement**.

2) Même si plus de 95 % des réussites sont enregistrées au cours de la première année, **des succès tardifs restent possibles** dans les trois variétés de pathologie. L'épuration des molécules responsables de ces maux est parfois très longue. Je connais un patient qui a été nettement amélioré par ma méthode nutritionnelle, mais qui élimine encore des toxines au bout de 19 ans.

C. CHRONOLOGIE DES TRAVAUX

Elle s'établit de la façon suivante :

* 1983. Première mise au point du **régime alimentaire hypotoxique**.

* 1985. Premier essai de la diététique et **premier succès** chez une femme atteinte de polyarthrite rhumatoïde.

* 1988. Mise au point de la théorie initiale sur la pathogénie de la **polyarthrite rhumatoïde**.

* 1990. Version corrigée de cette théorie pathogénique. Extension de ma conception à la plupart des **maladies auto-immunes** : lupus érythémateux disséminé, maladie de Basedow, sclérose en plaques, etc.

* 1991. Construction de la théorie de **l'encrassage**, appliquée à des **affections non malignes** : fibromyalgie, dépression nerveuse endogène, diabète sucré de type 2, etc.

* 1992. Construction de la théorie de **l'élimination** expliquant psoriasis, maladie de Crohn, asthme, etc.

* 1994. Extension de l'hypothèse de **l'encrassage** aux **affections malignes**, où elle explique les 2/3 des cancers.

* 1996. **Première édition** de mon ouvrage *L'alimentation ou la troisième médecine*, présentant mes conceptions pathogéniques et le fort pourcentage de succès observés sur 800 sujets se répartissant sur 42 maladies.

* 1998. **Troisième édition** de ce livre, justifiée par le nombre croissant de patients suivis (1200) et par l'incorporation de 18 maladies nouvelles, dont la néphropathie à IgA, l'arthrose et la bronchite chronique.

* 2001. **Quatrième édition**, motivée par un échantillon plus étendu de patients (1 700), l'adjonction de 15 affections, dont la cirrhose biliaire primitive, les neuropathies périphériques, l'hypoglycémie et le SAPHO et surtout un recul devenu suffisant pour affirmer l'intérêt thérapeutique majeur de l'alimentation hypotoxique dans de nombreuses pathologies y compris certains cancers.

* 2003. **Cinquième édition**, avec toujours davantage de patients (2 500), 39 maladies supplémentaires, dont l'autisme, la cholangite sclérosante primitive et les troubles dyspeptiques d'origine gastrique ou hépatobiliaire, et un recul important permettant de dresser un bilan valable. On distingue bien les 91 affections où le changement nutritionnel est souvent extraordinairement salvateur des 12 troubles où il est inefficace, comme le purpura thrombocytopénique idiopathique, le vitiligo ou la leucémie lymphoïde chronique. Restent 11 maladies encore insuffisamment explorées où l'action de la diététique est douteuse.

D. PLAN DE LA CINQUIEME EDITION

L'ouvrage comporte cinq parties :

1^{re} partie : les éléments clefs

Ici sont rassemblées certaines connaissances de base, indispensables au lecteur non médecin pour mieux comprendre la suite.

Les 91 maladies qui bénéficient de ma méthode sont toutes polyfactérielles. Ceci signifie que leur développement fait appel à des **facteurs génétiques** (chapitre 2) et à des **facteurs environnementaux** (chapitre 3).

La principale cause de ces 91 affections est, à mon avis, l'inadaptation des enzymes et des mucines humaines à l'alimentation moderne, ce qui provoque des perturbations au niveau de l'intestin grêle. Je parlerai donc successivement des **enzymes** (chapitre 4), de **l'intestin grêle** (chapitre 5), des différences entre **alimentation ancienne** et **alimentation moderne** (chapitre 6). Enfin je définirai les **principes d'une nourriture saine** (chapitre 7).

2^e partie : la pathologie auto-immune

Certaines **notions d'immunologie** sont utiles pour appréhender le mécanisme des états auto-immuns. Elles font l'objet du chapitre 8. Les **diverses**

maladies auto-immunes sont étudiées dans les sept chapitres suivants (chapitres 9 à 15). Ma conception du **mécanisme** des désordres auto-immuns est présentée dans le chapitre 15. Elle se différencie nettement de l'opinion classique.

3^e partie : la pathologie d'encrassage

Certaines notions de **chimie** et de **physiologie cellulaire** doivent d'abord être acquises. Elles sont réunies dans les chapitres 16 et 17. La **théorie de l'encrassage** est exposée dans le chapitre 18. Les **maladies non malignes**, relevant de ce mécanisme, font l'objet de quatre chapitres (19 à 22). Les **cancers** sont envisagés dans les chapitres 23 et 24.

4^e partie : la pathologie d'élimination

La **théorie de l'élimination** est développée dans le chapitre 25. Les **maladies liées à l'alimentation** sont examinées dans les quatre chapitres suivants (26 à 29). Certains **états complexes**, qui associent à l'épuration des déchets un autre mécanisme, ont été rassemblés dans le chapitre 30.

5^e partie : le bilan du régime alimentaire

Dans le chapitre 31, les 91 maladies souvent améliorées par le changement nutritionnel et les trois mécanismes qui les expliquent, sont incorporés dans **une théorie pathogénique d'ensemble**. D'autre part, les **résultats complets** de la diététique sont rapportés, aussi bien les succès que les cas douteux et les échecs.

Le chapitre 32 est consacré aux **problèmes pratiques** posés par le régime alimentaire ancestral : difficultés rencontrées, conséquences des erreurs et des entorses, prix, association à d'autres traitements, effets collatéraux, etc.

Le chapitre 33 conclut cet ouvrage. Sa première partie présente **diverses réflexions d'ordre médical**. Sa seconde partie élargit le débat en abordant les **problèmes écologiques**, médecine et écologie étant à mon sens souvent liées. Des **solutions** salvatrices sont proposées.

Annexe : 25 jours de régime

En consultation et pour leur faciliter la pratique du régime le docteur Seignalet remettait aux patients une suggestion de menus pour 25 jours, elle ne figurait pas dans les précédentes éditions, il nous a semblé utile de les faire figurer en annexe de cette cinquième et dernière édition, ainsi que quelques idées de desserts.

Pour la mise en pratique du régime, le docteur Seignalet recommandait également l'ouvrage du docteur Christiane Pauthe en collaboration avec J.-M. Ozanne : Alimentation crue 400 recettes.

Pour la cuisson à la vapeur douce seule compatible avec le régime, on peut se reporter aux explications données par C. Bouguet-Joyeux Guide pratique de gastronomie familiale.

Les éditeurs.

CHAPITRE 2

NOTIONS ESSENTIELLES DE GÉNÉTIQUE

« C'est cette préservation des variations favorables et le rejet des variations néfastes que je nomme sélection naturelle. »

Charles DARWIN.

« Il est grand temps que la médecine tienne compte du facteur alimentaire, en s'interrogeant sur les conséquences de l'inadaptation génétique à l'alimentation traditionnelle. »

Guy-Claude BURGER.

A. LES ACIDES NUCLÉIQUES

Les acides nucléiques sont l'**acide ribonucléique (ARN)** et l'**acide désoxyribonucléique (ADN)**. Les acides nucléiques résultent de la combinaison :

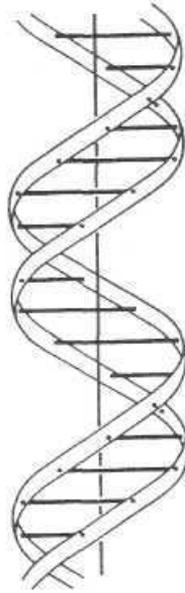
- * D'une ose : ribose pour l'ARN, désoxyribose pour l'ADN.
- * De bases puriques et pyrimidiques, avec deux bases puriques, adénine et guanine, et deux bases pyrimidiques, cytosine et uracile (ARN) ou thymine (ADN).
- * De l'acide phosphorique.

On appelle **nucléoside** la réunion d'un ose avec une base purique ou pyrimidique. On appelle **nucléotide** la réunion du nucléoside avec l'acide phosphorique. En somme, **chaque acide nucléique est formé d'une succession de nucléotides**.

L'ADN siège seulement dans le **noyau** et les **mitochondries**. La structure de l'ADN a été élucidée par WATSON et CRICK (1953). Cette découverte est capitale, car elle a permis de comprendre les mécanismes de base de la vie et de l'hérédité. De plus, elle a autorisé le développement ultérieur d'une branche scientifique nouvelle dont la place est aujourd'hui majeure : la biologie moléculaire.

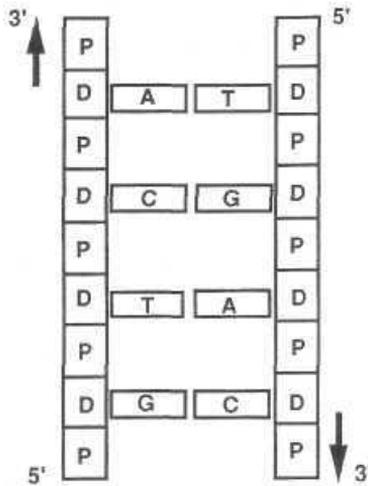
L'ADN est constitué de deux chaînes s'enroulant l'une autour de l'autre pour réaliser une **double hélice**. L'ADN est comparable à une **échelle** dont les montants sont faits de désoxyribose et d'acide phosphorique alterné, alors que les barreaux sont formés par des paires de bases puriques et pyrimidiques. L'adénine est toujours couplée à la thymine, la guanine est toujours couplée à la cytosine. La structure de l'ADN est représentée sur les figures 1 et 2.

Figure 1 - LA STRUCTURE EN DOUBLE HELICE DE L'ADN



Dessin original de Watson et Crick

Figure 2 - DÉTAIL DE LA STRUCTURE DE L'ADN



On peut considérer la molécule d'ADN comme une échelle dont les montants sont formés par du désoxyribode (D) et de l'acide phosphorique (P) et dont les barreaux sont formés par des bases puriques et pyrimidiques : adénine (A), guanine (G), cytosine (C), thymine (T).

L'ADN est le support des caractères héréditaires ou gènes.

L'ARN a un aspect analogue à celui de l'ADN, le désoxyribose étant remplacé par le ribose et la thymine par l'uracile. La cellule contient **trois variétés principales d'ARN** :

- * L'ARN messager ou ARNm.
- * L'ARN ribosomal ou ARNr.
- * L'ARN de transfert ou ARNt.

B. LES GENES DE STRUCTURE

Les gènes sont portés par les chromosomes. **Chaque gène est un segment d'ADN constituant une unité fonctionnelle.** On distingue les gènes de structure et les gènes de régulation.

Les gènes ne représentent que **5 % de la totalité de l'ADN**. Une autre petite partie de l'ADN est impliquée dans la synthèse des trois ARN : messager, ribosomal et de transfert. Plus de 90 % de l'ADN n'a pas de rôle démontré, en l'état actuel de nos connaissances.

Chaque gène de structure est formé de portions actives codantes, nommées **exons**, alternant avec des portions inactives, de rôle nul ou inconnu, nommées **introns**.

La fonction du gène de structure est de commander la fabrication par la cellule d'une protéine précise qui va, selon le cas, rester intra-cellulaire, gagner la membrane cellulaire ou passer dans le milieu extra-cellulaire. On dit que le gène code pour cette protéine.

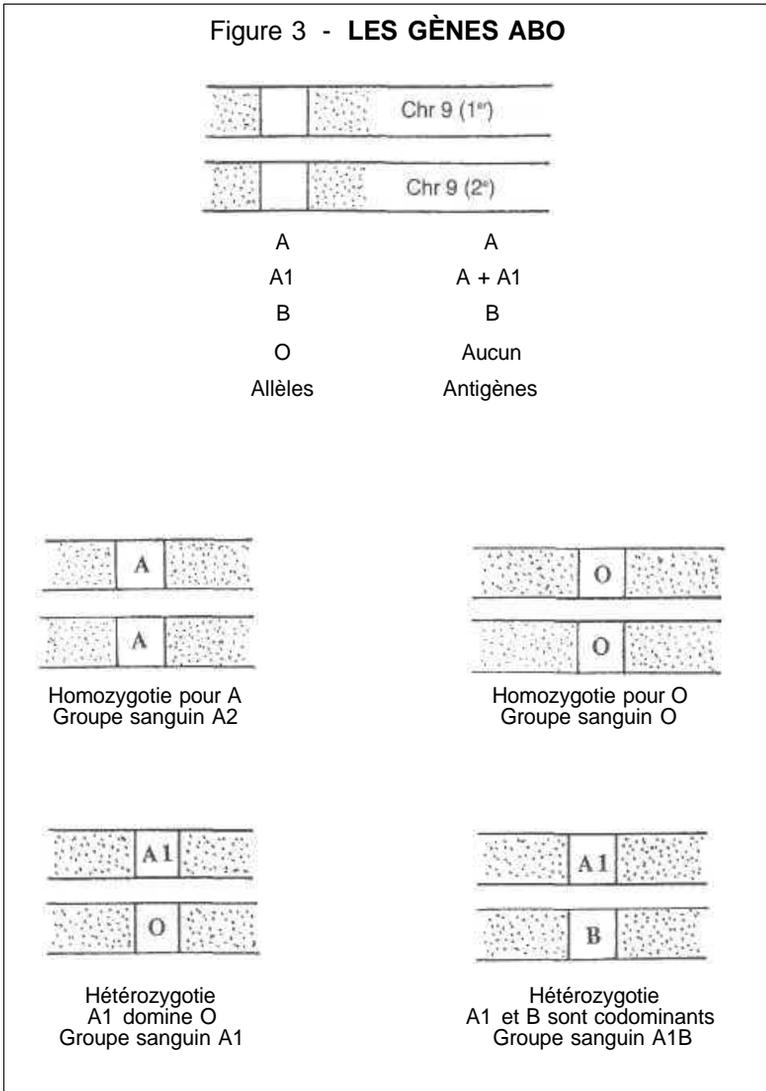
Nos connaissances sur le **génom**e (ensemble des gènes humains) ont énormément progressé, au cours des dix dernières années, grâce aux techniques de biologie moléculaire. On sait aujourd'hui :

- * **Isoler** un gène.
- * **Amplifier** ce gène pour obtenir des milliards d'exemplaires.
- * **Séquencer** le gène, c'est-à-dire établir l'ordre exact des nucléotides qui le composent.

* **Localiser** précisément ce gène. La **cartographie** du génome humain, qui consiste à déterminer la place de tous les gènes sur les divers chromosomes, est en cours d'achèvement. On sait que **le nombre de gènes est voisin de 32 000** (PENNISI 2001), ce qui est inférieur aux prévisions qui variaient entre 50 000 et 100 000. Parmi ces gènes, **environ 85 % sont monomorphes**, identiques chez tous les sujets, et **environ 15 % sont polymorphes**, variables d'un sujet à l'autre. C'est pourquoi les yeux peuvent être marrons, noirs, gris, verts ou bleus. C'est pourquoi les cheveux peuvent être bruns, roux, châains ou blonds.

Chacun des 32 000 gènes a une place définie, toujours le même chez tous les individus, sur un chromosome précis. Cette place est nommée **locus**. Les gènes polymorphes pouvant occuper ce locus sont appelés **gènes allèles**. Par exemple, les gènes des groupes sanguins ABO sont situés sur un seul locus sur le chromosome 9. Ce locus est occupé par un des quatre allèles A1, A, B ou O et par un seul (figure 3).

Les gènes s'expriment par l'intermédiaire des protéines pour lesquelles ils codent. On a longtemps cru que chaque gène codait pour une



protéine. On sait aujourd'hui que certains gènes sont muets et ne s'expriment pas. On sait aussi que certains gènes peuvent coder pour plusieurs protéines, par des mécanismes qui seront expliqués plus loin (EZZEL 2000). Finalement **le nombre de protéines dépasse largement celui des gènes**, se situant environ au triple (CLAVERIE 2001).

Environ 5 000 gènes sont polymorphes, la plupart modérément comme les gènes ABO, quelques-uns intensément comme les gènes HLA ou les gènes des mucines intestinales. Ce polymorphisme se répercute au niveau des protéines. Si 15 000 protéines présentent deux, trois, quatre et parfois dix ou cinquante variants, on conçoit aisément **qu'on ne rencontre jamais deux individus possédant en totalité les mêmes protéines**, à l'exception des jumeaux monozygotes.

Parmi les gènes polymorphes se placent les gènes qui codent pour certaines enzymes et certaines mucines intestinales, ce qui se traduit au niveau de la protéine par des **alloenzymes** et des **allomucines**. Les différences de structure induisent fréquemment des différences dans l'efficacité. L'alloenzyme A (ou l'allomucine A) présente chez un individu sera plus efficace dans sa fonction spécifique que l'alloenzyme B (ou l'allomucine B) présente chez un autre individu. Chacun de nous dispose ainsi d'un « **bagage génétique** » avec des points forts et des points faibles.

Les gènes vont toujours par paire, chaque locus étant représenté deux fois, avec un locus sur le chromosome d'origine paternelle et un locus sur le chromosome d'origine maternelle. Certains gènes s'expriment toujours, même lorsqu'ils sont en simple exemplaire. Ce sont les **gènes dominants**. D'autres gènes ont leur expression masquée par celle d'un gène dominant et ne s'expriment que s'ils sont en double exemplaire. Ce sont les **gènes récessifs**.

Un caractère héréditaire peut rester non exprimé pendant plusieurs générations lorsqu'il est gouverné par un gène récessif. Ainsi une personne peut avoir des yeux bleus, alors que son père et sa mère ont les yeux marron. Ceci indique la présence chez le père et chez la mère d'un gène récessif « bleu » dominé par le gène « marron ». L'enfant a hérité de deux gènes « bleus », qui peuvent ainsi s'exprimer.

Lorsqu'un individu possède sur les deux chromosomes homologues le même allèle, on dit qu'il est **homozygote**. Lorsqu'il possède deux allèles différents, on dit qu'il est **hétérozygote**.

C. DU GÈNE À LA PROTÉINE

L'ADN du gène de structure fournit une information génétique qui doit être utilisée pour aboutir à la synthèse d'une protéine. Il faut passer du langage nucléique au langage protidique :

* Le **langage nucléique** est formé de mots de trois lettres appelés nucléotides ou triplets. Les lettres sont formées par les bases : adénine = A, thymine = T, cytosine = C, guanine = G. Le **nombre de triplets possibles** est égal à 43, soit **64**.

* Le **langage protéique** est constitué par les acides aminés, au nombre de **20 possibles**.

* Un triplet correspond à un acide aminé. Certains acides aminés correspondent à un seul triplet. Par exemple : Méthionine = TAC. D'autres acides aminés correspondent à plusieurs triplets. Par exemple : Arginine = CCA, GCG, GCT, GCC, TCT, TCC. Le **code** qui établit la correspondance entre triplets et acides aminés est présenté sur le tableau I. Ce code est **universel**. Il est le même pour toutes les espèces animales et végétales connues.

Le processus qui permet le passage du gène à la protéine comporte **plusieurs étapes**.

1) La transcription

L'ADN est une molécule très lourde, empaquetée dans l'**histone**, qui ne peut quitter le noyau. Pour rendre accessible l'ADN, les histones sont

Tableau I - LE CODE GÉNÉTIQUE

Correspondance entre les codons de l'ARN et les acides aminés :

U = Uracile C = Cytosine A = Adénine G = Guanine

La signification des abréviations pour les divers acides aminés est présentée sur le tableau XVIII.

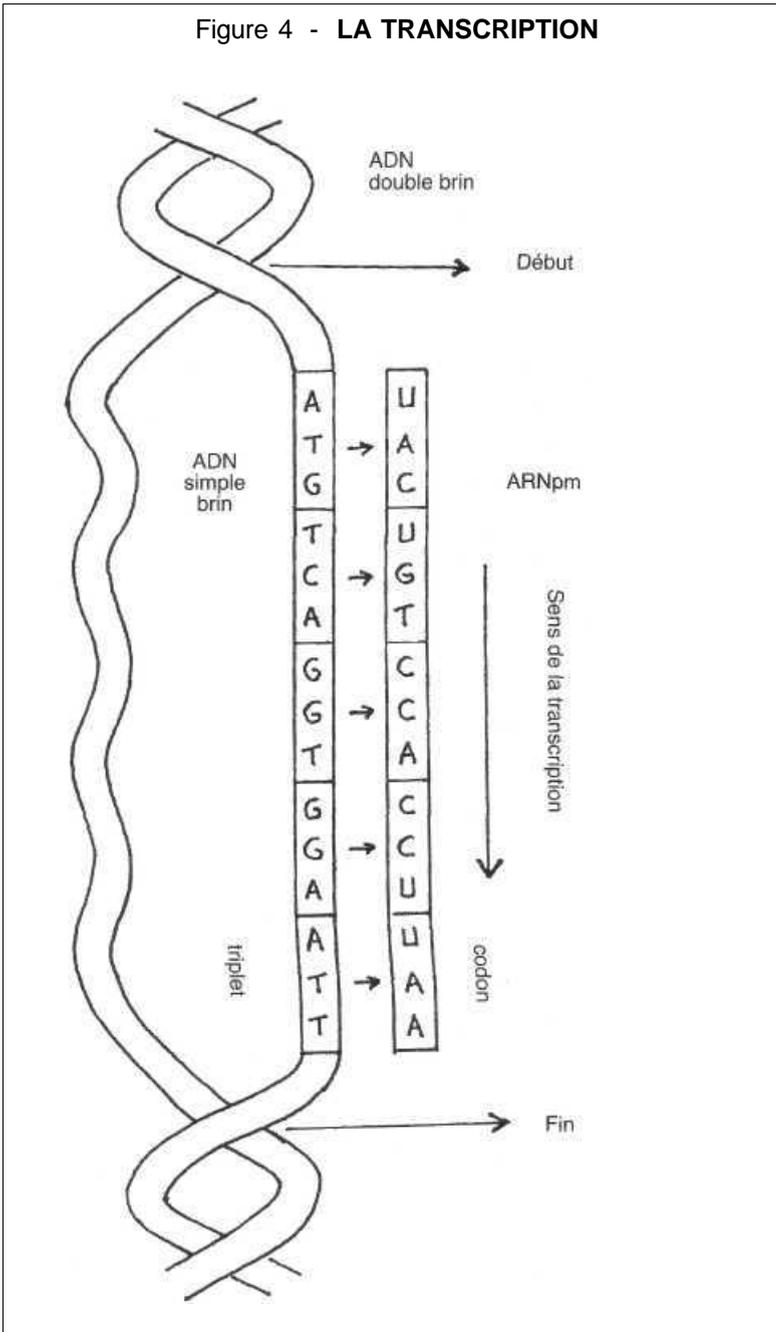
UUU = Phe	AUU = Ile
UUC = Phe	AUC = Ile
UCU = Ser	ACU = Thr
UCC = Ser	ACC = Thr
UAU = Tyr	AAU = Asn
UAC = Tyr	AAC = Asn
UGU = Cys	AGU = Ser
UGC = Cys	AGC = Ser
UUA = Leu	AUA = Ile
UUG = Leu	AUG = Met ou arrêt
UCA = Ser	ACA = Thr
UCG = Ser	ACG = Thr
UAA = Arrêt	AAA = Lys
UAG = Arrêt	AAG = Lys
UGA = Arrêt	AGA = Arg
UGG = Trp	AGG = Arg
CUU = Leu	GUU = Val
CUC = Leu	GUC = Val
CCU = Pro	GCU = Ala
CCC = Pro	GCC = Ala
CAU = His	GAU = Asp
CAC = His	GAC = Asp
CGU = Arg	GGU = Gly
CGC = Arg	GGC = Gly
CUA = Leu	GUA = Val
CUG = Leu	GUG = Val ou arrêt
CCA = Pro	GCA = Ala
CCG = Pro	GCG = Ala
CAA = Gln	GAA = Glu
CAG = Gln	GAG = Glu
CGA = Arg	GGA = Gly
CGG = Arg	GGG = Gly

modifiées par acétylation, phosphorylation ou méthylation. Le message correspondant à un gène va être recueilli par une molécule plus légère, **l'ARN pré-messager (pm)**. Celui-ci est synthétisé dans le noyau. Il va se mettre au contact d'une séquence d'ADN sur une des deux chaînes ou brins d'ADN. Seul ce brin est copié. C'est la transcription.

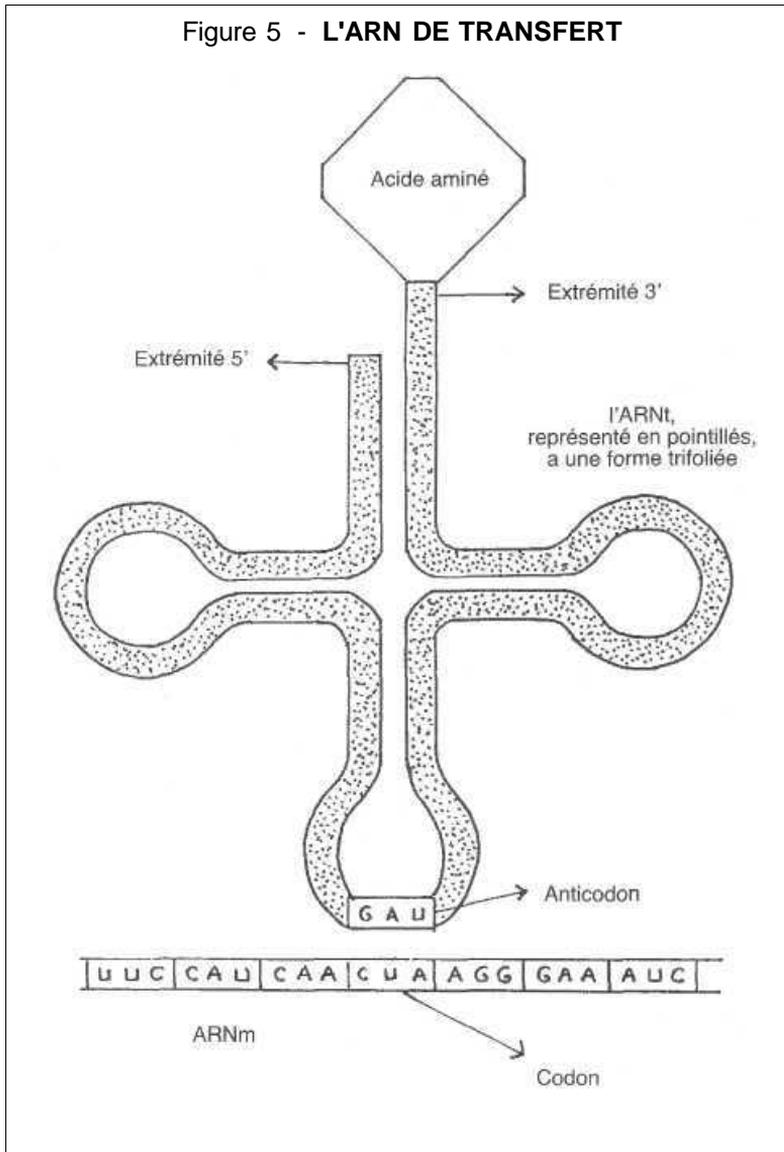
Le message reçu par l'ARN_{pm} est **complémentaire** de la séquence d'ADN copiée. A, T, C ou G sur l'ADN sont respectivement transcrits par U, A, G et C. Ce phénomène est illustré sur la figure 4. À chaque **triplet sur l'ADN** répond un **codon sur l'ARN_{pm}**. La transcription se déroule jusqu'à ce qu'un **signal de terminaison** ATT, ATC ou ACT vienne l'arrêter.

2) La maturation

L'ARN_{pm} contient des régions utiles, codantes, appelées **exons** et des régions inutiles, non codantes, appelées **introns**, auxquelles il faut ajouter ses deux extrémités. Sous l'action d'enzymes, les parties inutiles sont excisées et



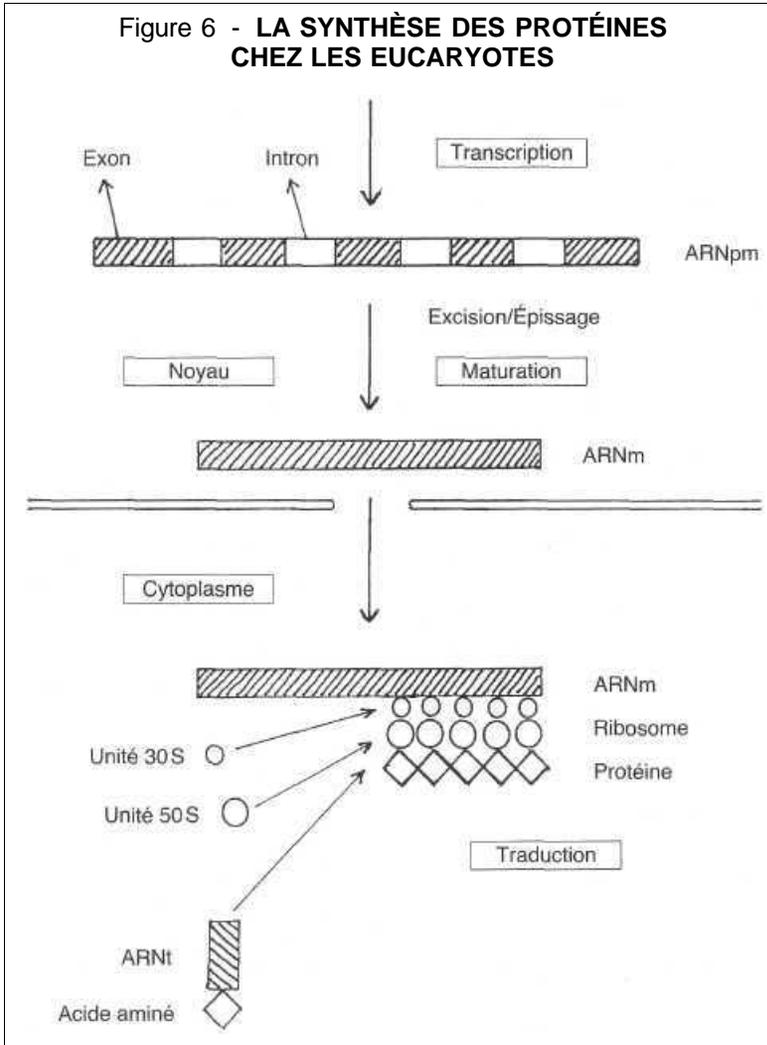
les parties utiles sont soudées les unes aux autres. Cette **excision/épissage** transforme l'ARNpm en ARNm. C'est la maturation. **L'ARNm quitte le noyau** en traversant les pores de la membrane nucléaire et **passé dans le cytoplasme**.



Lorsque tous les exons de l'ARNpm sont conservés dans l'ARNm, on parle de **d'épissage constitutionnel**. Mais certains exons peuvent être éliminés, avec des variations d'une cellule à une autre. Ce processus est appelé **épissage alternatif** (SCHWEIGHOFFER 2002). Il est un des moyens qui permet à un gène de coder pour plusieurs protéines.

3) La traduction

À ce stade interviennent les ribosomes et l'ARN de transfert (ARNt). Les **ribosomes** sont constitués par des protéines et de l'ARN ribosomal (ARNr). Chaque ribosome est formé de deux sous-unités nommées 30 S et



50 S. L'**ARNt** est une structure en forme de feuille de trèfle (figure 5). Il présente au sommet de la foliole centrale une séquence de trois bases appelée anticodon.

L'**ARNm** se fixe sur les sous-unités 30 S de quatre ou cinq ribosomes disposés en chaîne. Chaque **codon de l'ARNm** va mobiliser un **anticodon qui en est complémentaire**. Ainsi le codon GCU va mobiliser un anticodon CGA. L'**ARNt** vient accrocher un **acide aminé correspondant à son anticodon à la sous-unité 50 S du ribosome**. C'est la traduction.

Les ribosomes se succèdent pour aller au contact de l'**ARNm**, lire l'information et se détacher pour céder la place à d'autres ribosomes. Quand survient sur la molécule d'**ARNm** les **codons terminaux UAA, UAG ou UGA**, la **lecture** s'achève et le ribosome se scinde en ses deux sous-unités 30 S et 50 S, libres pour de nouvelles lectures.

Une minute et demi suffit pour traduire une séquence de 140 codons et

obtenir une protéine de 140 acides aminés. L'ensemble des phénomènes est synthétisé sur la figure 6, que nous avons empruntée comme certaines précédentes à un excellent ouvrage de ROBERT (1983) que le lecteur pourra consulter, s'il désire des connaissances plus approfondies.

4) *Après la traduction*

Les protéines peuvent subir certaines modifications, comme la **phosphorylation** ou la **glycosylation**, très importantes pour permettre leurs fonctions.

En somme

Pour aller du gène à la protéine, le cheminement est le suivant :

ADN =====> **ARN** =====> **Protéine**

Cette notion a été érigée en **véritable dogme par les biologistes**. Elle s'est avérée utilisable en pratique dans la plupart des cas. Cependant certains travaux ont montré que ce dogme n'est pas infaillible :

* Dans le cas des **rétrovirus ARN**, l'ARN peut être transcrite en ADN qui sera exprimé dans les cellules infectées, sous l'action d'une enzyme, la transcriptase inverse (TEMIN 1984). D'autre part BELJANSKI (in NORDAU et BELJANSKI 1996) a montré que ce phénomène **n'est pas limité aux rétrovirus**. De petits ARN peuvent être transcrits en ADN par la transcriptase inverse chez les virus, les bactéries, les cellules végétales, les cellules animales et les cellules humaines.

* Certaines protéines, les **prions**, seraient capables dans certaines conditions de se dupliquer par elles-mêmes, sans avoir besoin de l'ADN et de l'ARN. Ces prions paraissent responsables de certaines maladies du système nerveux, animales et humaines (DORMONT 1994).

* D'autre part, le clonage qui a donné naissance à la célèbre brebis Dolly est au départ basé sur l'introduction d'un noyau de cellules âgées dans un cytoplasme de cellule jeune. Cette manœuvre rajeunit le noyau qui devient capable de faire multiplier la cellule initiale jusqu'à la formation d'un animal complet. Cette expérience indique que les **protéines du cytoplasme peuvent agir sur l'ADN du noyau** (JANECEK 1997).

D. LES GÈNES DE RÉGULATION

L'expression des gènes de structure est augmentée ou diminuée par des gènes régulateurs. JACOB et MONOD ont les premiers postulé l'existence de tels gènes et leur hypothèse a été confirmée. Les principales régions régulatrices sont :

- * Le **promoteur** situé au voisinage immédiat du gène de structure.
- * Le **modulateur** situé à distance du gène de structure.

L'activation ou l'inhibition du gène de structure dépend de **certaines protéines qui se fixent ou se détachent, au niveau de certaines zones précises du promoteur et du régulateur**.

La spécialisation des cellules dans l'organisme humain explique pour-

quoi seuls **certains gènes sont exprimés**, alors que **d'autres sont complètement réprimés et muets**. Il est évident que l'hépatocyte (cellule du foie) et le neurone (cellule du système nerveux) ont des fonctions très éloignées. Les gènes fonctionnels et les gènes réprimés seront différents dans ces deux types de cellules.

E. MODIFICATIONS POSSIBLES DES GENES

La structure des chromosomes et des gènes n'est pas immuable. Des changements sont possibles. Ce sont ces changements qui ont permis **l'évolution des espèces** sur la Terre. Les chromosomes et les gènes sont particulièrement exposés au moment de la **division cellulaire ou mitose**.

Dans la plupart des cellules du corps (**cellules somatiques**), la mitose est caractérisée par le dédoublement de chaque chromosome, de manière à ce que chaque cellule fille conserve 46 chromosomes. Dans le spermatozoïde et l'ovule (**cellules germinales**), la mitose est caractérisée par la séparation des chromosomes de chaque paire, de manière à ce que chaque cellule fille n'ait plus que 23 chromosomes. Le déroulement de la mitose est schématisé sur la figure 57.

Des erreurs peuvent se produire au moment de la mitose, affectant un ou plusieurs gènes, parfois un fragment de chromosome, voire même un chromosome entier. Il existe des **mécanismes correcteurs**, comme les systèmes réparateurs de l'ADN et les systèmes d'apoptose forçant une cellule anormale à se suicider. Nous les étudierons de façon plus détaillée au chapitre des cancers. Mais ces systèmes ne sont pas parfaits et des anomalies peuvent persister.

En dehors de la mitose, les chromosomes et les gènes peuvent être modifiés par **certains facteurs de l'environnement** : radiations, substances cancérigènes et, à mon avis, molécules bactériennes ou alimentaires venues de l'intestin grêle.

Les principales modifications sont les suivantes :

1) *Mutations*

Ce sont souvent des mutations **ponctuelles**, où une base est remplacée par une autre. Ainsi T peut être remplacé par C. Ceci se traduit par une substitution d'un nucléotide à un autre, donc d'un acide aminé à un autre, ce qui peut affecter plus ou moins gravement la structure d'une protéine. Une mutation peut être défavorable, neutre ou favorable.

2) *Délétions*

Il s'agit de la **disparition** d'un gène ou d'un fragment de chromosome plus ou moins étendu. C'est presque toujours un processus néfaste.

3) *Translocations*

Un fragment chromosomique se détache et va se fixer **sur un autre chromosome**. Ce phénomène peut avoir des conséquences redoutables :

* Un gène de structure peut être séparé de son promoteur et soumis à

l'influence d'un autre gène régulateur.

* Un gène issu du premier chromosome peut se fusionner à un gène porté par le second chromosome, pour constituer un gène nouveau codant pour une protéine nouvelle.

Les conséquences de ces diverses modifications sont différentes, selon qu'elles se produisent dans une cellule germinale ou dans une cellule somatique :

- *Dans une cellule germinale.*

* Si les changements sont trop importants, l'œuf ne sera pas viable. Un **avortement** survient, empêchant la transmission des anomalies à la descendance.

* Si les changements sont compatibles avec la vie, les modifications souvent néfastes seront **transmises à la descendance**. Il en est ainsi pour de nombreuses tares : gène de l'hémophilie, gène de la mucoviscidose, etc.

- *Dans une cellule somatique*

* L'atteinte de certains gènes affectera certaines fonctions de la cellule, sans que celle-ci devienne dangereuse pour le reste de l'organisme.

* L'atteinte de certains gènes dangereux peut par contre rendre la cellule maligne et être à la base du développement d'un **cancer**.

CHAPITRE 3

L'ENVIRONNEMENT

« Les mitochondries des cellules animales et les chloroplastes des cellules végétales seraient des bactéries ayant pénétré et survécu dans ces cellules. »

Professeur Lynn MARGULIS.

« Toute notre vie, nous devons défendre l'intégrité de notre organisme contre les influences délétères de notre environnement. Il est fondamental de comprendre que le contenu de notre tube digestif fait encore partie de ce milieu ambiant. C'est à ce niveau que nous sommes le plus fragiles, le moins bien protégés. »

Docteur Catherine KOUSMINE.

A. LISTE DES PRINCIPAUX FACTEURS DE L'ENVIRONNEMENT

Les éléments de notre environnement sont extrêmement nombreux. C'est pourquoi cette liste n'est pas exhaustive, mais limitée aux facteurs principaux, ceux qui paraissent les plus susceptibles d'agir sur la santé des humains.

1. Radiations

1) Les **rayons solaires** ont des effets bénéfiques pour l'homme qui recherche instinctivement à s'exposer au soleil. Celui-ci a aussi des effets dangereux, plus importants depuis que certains produits chimiques engendrés par certaines industries ont détruit une partie de la couche d'ozone. Les rayons ultra violets B et probablement A favorisent le développement de cancers de la peau : épithélioma basocellulaire, épithélioma spinocellulaire et surtout **mélanome**.

2) Les **rayons X** sont redoutables pour l'homme qui s'y expose trop souvent. Ils peuvent détruire ou modifier certaines cellules. Ils ont souvent provoqué des **leucémies** chez les premiers radiologues, qui ne disposaient pas de moyens de protection suffisants. L'agressivité des rayons X peut être utilisée en thérapeutique, soit pour essayer de tuer des cellules malignes (radiothérapie des cancers), soit pour supprimer les cellules responsables de la réponse immunitaire (irradiation corporelle totale avant une allogreffe de moelle osseuse pour éviter son rejet).

3) Les **radiations atomiques** peuvent tuer les humains, soit rapidement lorsqu'elles sont très abondantes, soit à retardement lorsqu'elles sont moins intenses, par le biais **d'aplasies médullaires, de leucémies et de cancers**. Les bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, l'accident de la centrale de Tchernobyl l'ont largement démontré. Cependant l'énergie nucléaire est très probablement la principale solution de l'avenir, car elle est intarissable, à la différence du charbon ou du pétrole, en voie d'épuisement. S'opposer à la construction de centrales nucléaires, comme le font certains écologistes, ne me paraît pas la bonne solution. Il faut plutôt améliorer la sécurité de ces centrales pour la rendre quasi parfaite et mettre au point des méthodes valables pour traiter les déchets radioactifs. Quant à la radioactivité naturelle, très faible, elle est inoffensive.

4) Les **radiations électromagnétiques** proviennent de **sources très variées** (PLATT 1999) :

- * Satellites de télécommunication.
- * Émetteurs de télévision.
- * Téléphones cellulaires.
- * Téléphones mobiles.
- * Ondes radio de fréquences diverses.
- * Récepteurs de télévision.
- * Appareils électroménagers.
- * Fours à micro-ondes.
- * Réseaux électriques.
- * Lignes à haute tension.
- * Lignes de transport à traction électrique.
- * Écrans cathodiques d'ordinateur.

Les effets sur notre santé de ces diverses radiations sont très mal connus. Les lignes électriques à haute tension ont été accusées de favoriser certaines leucémies. Des enquêtes épidémiologiques devront être menées pour confirmer ou infirmer cette notion. Les radiations électromagnétiques de plus faible intensité, émises par les télévisions ou les ordinateurs, exercent à courte distance une action nocive sur les êtres vivants, comme l'ont prouvé YOUNG-SIMO et coll. (1996) avec des embryons de poulets.

2. Agents climatiques et physiques

Sans parler d'accidents brutaux comme la foudre ou l'électrocution, ces agents ont un impact sur l'organisme humain. Le froid révèle une maladie de Raynaud, spasme paroxystique des petits vaisseaux des doigts. Un séjour à haute altitude induit une polyglobulie, fabrication d'un nombre plus grand de globules rouges. L'humidité réveille les douleurs rhumatismales. La chaleur, la pluie, le vent, la neige entraînent aussi des modifications. Celles-ci restent cependant relativement mineures.

3. Polluants de l'air

L'activité humaine a introduit dans l'air bien des constituants anormaux : Certains demeurent localisés à des **sites limités** :

* Les poussières, libérées dans certaines carrières et certaines mines. Les mineurs extrayant le charbon peuvent inhaler des particules de **charbon**

et de **silice**, pouvant provoquer une anthracose ou une silicose, aboutissant à une insuffisance respiratoire mortelle.

* **L'amiante**, utilisée dans la construction de certains bâtiments est responsable de certains cancers du poumon et de la plèvre.

D'autres substances se répandent **plus largement dans l'atmosphère**. Elles proviennent essentiellement de **l'industrie** et de la **circulation automobile** (BOISSAVY-VINAU 1995). Les polluants les plus importants sont les suivants (AUBIER et MARTHAN 1997) :

* Dioxyde de soufre = SO_2 .

* Oxydes d'azote = NO , NO_2 , NO_x .

* Monoxyde de carbone = CO .

* Ozone = O_3 .

* Composés organiques volatils, dont les plus redoutables sont les particules Diesel.

* Aérosols qui correspondent à des particules très fines.

* Métaux lourds : plomb, cuivre.

Les glaces polaires constituent d'extraordinaires archives de l'histoire de l'atmosphère (BOUTRON 1996). On peut, grâce à des carottes glaciaires prélevées plus ou moins profondément, reconstituer la composition de l'air à différentes époques. Ainsi l'on a appris que la pollution par le plomb date de 3 000 ans et celle par le cuivre de 2 500 ans.

Sur le plan pratique, BIGNON (1997) sépare :

* Les **grosses particules**, générées par la combustion incomplète des charbons.

* Les **fines particules**, générées par les centrales électriques non nucléaires, certaines industries et les gaz d'échappement des voitures, surtout à moteur diesel.

Les polluants de l'air sont accusés de favoriser l'asthme (à tort comme nous le verrons au chapitre 28), la bronchite, la rhinite, la conjonctivite, le cancer du poumon et d'aggraver l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance cardiaque.

La retombée de certains de ces produits sur le sol (sulfates, nitrates) se traduit par des **pluies acides** qui détruisent certains arbres. De plus la pollution atmosphérique a deux autres conséquences graves : la **destruction de la couche d'ozone** et **l'effet de serre**. Je parlerai de façon détaillée de ces deux phénomènes au chapitre 33.

4. Polluants de l'eau

L'eau, tout comme l'air, contient bien des produits issus de la civilisation industrielle :

* Les déchets provenant de certaines usines.

* Les eaux usées amenées par les égouts.

* Les **phosphates** ont été utilisés comme adoucisseurs dans les lessives, car ils neutralisent fort bien le calcium. Certains industriels, soutenus par des scientifiques peu scrupuleux ont longtemps fait croire que les phosphates étaient inoffensifs (BARROIN 1995). En réalité, ils modifient la qualité des eaux, entraînant une **prolifération excessive de certains végétaux** : phytoplancton, cyanobactéries, algues, herbes.

* Le plomb qui peut contaminer l'eau de boisson, lorsque les canalisations qui amènent cette eau au robinet sont faites de plomb. Heureusement, les canalisations de ce type sont en voie de disparition.

* Le **mercure** qui est présent sous sa forme méthylée dangereuse dans certaines zones des lacs, des mers et des océans où l'eau est acidifiée et pauvre en oxygène (COSSA 1995). Ceux qui accumulent le plus de mercure sont certains prédateurs du grand large : espadon, requin, thon (SCIAMA 2001). Il convient donc de ne pas consommer trop souvent ces espèces. Cependant les quantités de mercure contenues dans certains poissons sont beaucoup plus faibles que celles présentes dans certains **amalgames dentaires**. Les **poissons** qui absorbent ce mercure en accumulent de plus en plus à mesure qu'ils avancent en âge.

* Les nitrates, venus de certains engrais et parfois retrouvés dans les nappes phréatiques, sont par contre totalement inoffensifs, contrairement à une opinion très répandue. Ce point a été parfaitement démontré par L'HIRONDEL et L'HIRONDEL (1996). D'ailleurs, nous tolérons fort bien certains légumes comme les épinards, beaucoup plus riches en nitrates que n'importe quelle eau. Toutefois les nitrates peuvent être transformés par des bactéries en **nitrites** qui eux sont nocifs.

5. Polluants du sol

Ils sont la conséquence directe des méthodes actuelles **d'agriculture** et **d'élevage** (MOLINA 1997) (PIESEN 1997) (ROBERT 1997) (MOFFAT 1998). De **nombreux produits indésirables** s'accumulent dans les terres : déchets azotés, déchets phosphatés, nitrates, pesticides, engrais, certaines déjections animales, cuivre, effluents d'élevage (boues, composts, purins, lisiers), micro-organismes et parasites.

Les sols servent également de réceptacle à **d'autres substances nocives**, issues de :

- * **La pollution de l'air** : pluies acides, gaz d'échappement des véhicules.
- * **L'urbanisation** : déchets ménagers.
- * **L'industrie** : métaux (plomb, zinc, cadmium, nickel), dioxine, composés organiques.

RUSH (1972), dans un remarquable ouvrage sur l'agriculture a rapporté certaines notions essentielles que chacun devrait méditer :

* Il existe une **étroite interdépendance** de tous les êtres vivants : bactéries, plantes, animaux et hommes. L'atteinte d'un des maillons de la chaîne retentit sur tous les autres.

* **Les engrais chimiques** ne constituent qu'une approximation grossière. Ils sont incapables de respecter le véritable équilibre des minéraux. Ils ne tiennent pas compte des molécules organiques qui ont un rôle essentiel dans la nutrition des végétaux.

* L'emploi de **poisons contre les parasites** sélectionne les parasites résistants et nuit à la santé des plantes.

* Les méthodes modernes augmentent le rendement à court terme, mais entraînent à **long terme la mort des sols**, et par suite celle des animaux et des hommes.

On pourrait longuement dissenter sur les risques générés par les nombreuses substances utilisées dans l'agriculture et l'élevage. Je parlerai seulement des pesticides et d'un insecticide, le DDT :

* Les **pesticides** ont été utilisés en **quantité phénoménale**, depuis quelques décennies. Les seuls États-Unis en répandent près d'un million de tonnes par an (BOUGUERRA 1995). Certaines variétés se volatilisent dans l'atmosphère et ont été transportées par les vents **dans toutes les régions du globe**, y compris les hautes montagnes et les régions polaires (BLAIS et coll. 1998). Or l'efficacité des pesticides à moyen terme est fort discutable, car ils entraînent la **sélection de parasites résistants**. Par contre, les **conséquences néfastes sont multiples** :

- a) Érosion des sols.
- b) Présence fréquente dans l'eau potable.
- c) Présence dans 38 % des aliments (BOUGUERRA 1995).
- d) Destruction des insectes pollinisateurs.
- e) Destruction ou perturbation des bactéries symbiotiques des plantes.

Or celles-ci ont une importance majeure dans la transformation des déchets organiques en molécules métabolisables par les végétaux. D'autre part, elles captent dans le sol des minéraux qu'elles transmettent aux plantes. Ceci débouche sur une **baisse de la qualité des légumes et des fruits**.

f) Action toxique des pesticides organophosphatés sur le tissu nerveux, provoquant des **polynévrites** et des atteintes du système nerveux central (STEENLAND 1996).

- g) **Action cancérigène** fortement soupçonnée.

* Le **DDT**, au même titre que d'autres insecticides et les tranquillisants, fait partie des **toxiques lipophiles** que notre tissu adipeux « adore » stocker (FRADIN 1991b). Les graisses de l'homme et des animaux en contiennent des quantités élevées. Son relargage, lors d'un amaigrissement rapide, peut provoquer une **intoxication aiguë**. Ainsi meurent certains oiseaux migrateurs. Ainsi se déclenchent peut-être certaines dépressions nerveuses endogènes.

6. Tabac

L'habitude de fumer s'est largement répandue au début du xx^e siècle, alors qu'on ignorait les méfaits de l'herbe de Nicot. Depuis une trentaine d'années, les conséquences de la cigarette sont devenues certaines et bien précises. Mais, malgré une importante contre publicité, le nombre de fumeurs ne décroît que très lentement dans les pays occidentaux. Il est difficile de s'arrêter de fumer, car la **nicotine** se comporte comme une drogue, stimulant les mêmes régions cérébrales que la cocaïne, l'héroïne ou les amphétamines.

Le tabac contient d'autres substances redoutables, comme les **goudrons** qui sont des hydrocarbures cancérigènes, les **nitrosamines** également cancérigènes, de petites quantités de cyanure. La combustion du tabac est productrice d'oxyde de carbone. Je reviendrai sur les risques du tabac au chapitre 7.

7. Alcool

L'alcoolisme aigu provoque l'ivresse, qui peut avoir de graves effets lorsque le buveur conduit un véhicule, risquant sa vie, celle de ses passagers et celle des malchanceux avec lesquels il entre en collision.

L'alcoolisme chronique a d'autres inconvénients :

- * Il favorise, en association avec le tabac, les cancers des voies aériennes et de la partie supérieure du tube digestif.
- * Il aboutit parfois à une cirrhose, transformation fibreuse du foie, toujours mortelle.

8. Médicaments

Les Français passent pour de grands consommateurs de médicaments. Ceux-ci sont parfois nécessaires au rétablissement de notre santé. C'est leur côté bénéfique. Mais ils ne sont **presque jamais totalement anodins**. Il suffit de consulter le dictionnaire *Vidal* pour découvrir que chaque médicament présente des contre-indications, pouvant entraîner des incidents et des accidents.

Il convient donc d'adopter certains principes de bon sens :

- * Pour le malade, éviter l'automédication et prendre conseil auprès d'un médecin compétent.
- * Pour le médecin, comparer systématiquement les dangers de la maladie avec ceux du médicament. La thérapeutique moderne est souvent un risque calculé.
- * Autant que possible éviter les traitements au long cours avec un même produit.

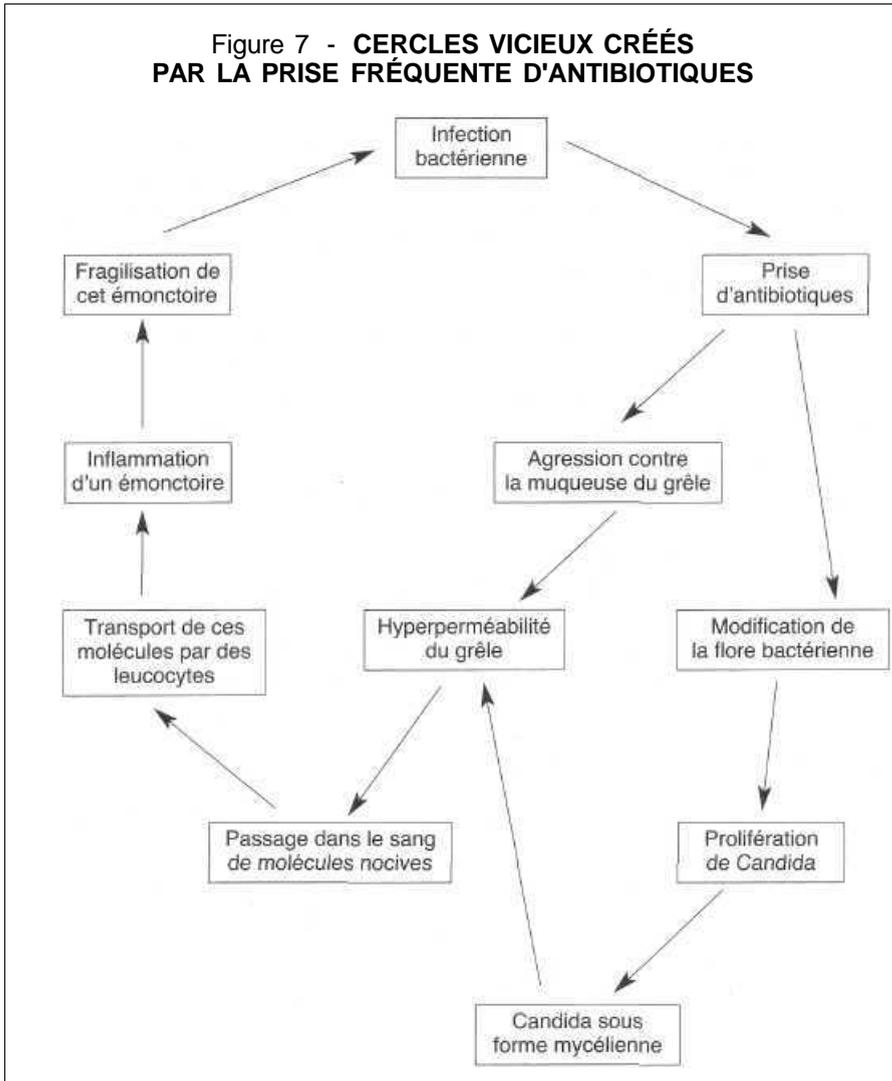
La consommation des médicaments s'est progressivement et grandement développée dans les pays occidentaux après la Seconde Guerre mondiale. Il est frappant de constater que c'est depuis cette époque que certaines maladies exceptionnelles sont devenues de plus en plus répandues. Par exemple **l'asthme** et la **maladie de Crohn** qui ont multiplié leur fréquence par 100, alors que **certains cancers** (sein, prostate, colon/rectum) sont de plus en plus nombreux. Il est tentant d'y voir une relation de cause à effet.

Dans l'immense liste des médicaments commercialisés en France, les **antibiotiques** viennent pour moi au premier rang des suspects. La quasi totalité des Français en ont reçu à un moment ou à un autre. Actuellement, les enfants de moins de six ans, infectés presque en permanence au niveau des bronches ou de la sphère ORL, contaminés dans les crèches et les écoles, sont traités de façon répétée par les antibiotiques.

L'usage abusif des antibiotiques a plusieurs inconvénients :

- * Risque d'altération durable de la flore bactérienne du tube digestif.
- * Sélection de bactéries résistantes (BOYE 2000), particulièrement abondantes dans certains services hospitaliers et responsables du fort accroissement des décès par infections nosocomiales.
- * Agression contre la muqueuse du grêle qui peut devenir trop perméable, ce qui, dans mes conceptions, favorise le développement de nombreuses maladies et même engendre **certains cercles vicieux**, comme ceux illustrés par la figure 7.

Figure 7 - **CERCLES VICIEUX CRÉÉS PAR LA PRISE FRÉQUENTE D'ANTIBIOTIQUES**



Je ne suis pas contre l'emploi des antibiotiques qui sont des médicaments irremplaçables dans le traitement des infections bactériennes. Malheureusement, ils sont trop souvent prescrits dans de nombreuses situations où ils sont inutiles, en particulier dans les infections virales, beaucoup plus répandues que les infections bactériennes. Soit parce que le médecin veut prévenir une éventuelle surinfection bactérienne, soit parce qu'il hésite entre les deux diagnostics.

9. Vaccins

Depuis quelques années, les vaccins sont l'objet de **controverse**s. Leurs partisans louent leur efficacité et les considèrent comme inoffensifs dans l'immense majorité des cas. Leurs adversaires les accusent de provoquer trop souvent des accidents parfois graves et même de favoriser certaines maladies.

Envisager la question sous tous ses angles serait trop long dans cet ouvrage surtout consacré à l'alimentation. Je me limiterai aux éléments les plus importants :

* Il faut **se garder de tout fanatisme**. Les vaccins ne sont ni « tout blanc », ni « tout noir ». Ils ont des avantages et des inconvénients, comme les médicaments.

* Il ne faut pas parler des vaccins en bloc, car il existe aujourd'hui 31 **vaccins**, qui ont chacun des caractères différents (ADA 2001).

* **Certains vaccins paraissent utiles**. Par exemple, celui contre la poliomyélite qui a pratiquement fait disparaître cette affection grave sur l'ensemble de la planète, sans entraîner d'effets secondaires redoutables.

* **D'autres vaccins sont d'utilité discutable**. Ainsi le BCG dont l'action préventive contre la tuberculose est inconstante, limitée, niée même par certains auteurs, avec de surcroît de possibles effets secondaires et un coût élevé (BERGOGNE-BEREZIN et coll. 1997).

* **Le problème le plus sérieux est posé par les vaccins souvent efficaces et parfois dangereux**. Tel celui contre l'hépatite à virus B : il prévient dans l'immense majorité des cas une infection qui est parfois mortelle, mais ses détracteurs lui reprochent de déclencher chez certains sujets des accidents neurologiques divers.

Ces deux propositions me paraissent vraies. Dans l'hôpital où je travaille, trois personnes sont mortes d'hépatite B, avant l'ère de la vaccination :

* Un médecin par hépatite fulminante.

* Un médecin par cirrhose.

* Une laborantine par hépatite fulminante.

À l'inverse, j'ai observé chez trois de mes patients des problèmes neurologiques qui semblent bien avoir été induits par ce vaccin :

* Une paralysie des quatre membres chez un homme de 50 ans.

* Des manifestations d'« inconfort cérébral » chez une femme de 25 ans : fatigue intellectuelle, difficultés de concentration, troubles du sommeil, faux vertiges, pauses respiratoires.

* Des manifestations d'« inconfort cérébral » chez une femme de 42 ans : fatigue intellectuelle, hypersomnie, pertes de mémoire, épisodes confusionnels, « trous noirs » pendant quelques secondes interdisant la conduite automobile, problèmes visuels.

Il convient donc pour l'utilisation des vaccins de **peser attentivement le pour et le contre**, en tenant compte des propriétés particulières à chaque vaccin et des risques propres à chaque personne. Il est évident qu'une infirmière a beaucoup plus de chances de contracter l'hépatite B qu'un agriculteur.

10. Allergènes

Les maladies allergiques, autrefois relativement rares, sont très répandues à notre époque. On appelle allergène toute substance antigénique capable de déclencher des manifestations allergiques. Les principaux allergènes sont les suivants :

* Poussière de maison.

* Moisissures.

- * Acariens.
- * Squames et poils animaux, surtout chat, chien, cheval et rongeurs.
- * Insectes, surtout cafard.
- * Pollens des arbres (fin janvier à fin avril), des graminées (mi-mai à mi-juillet), des herbacées (début juin à fin novembre).
- * Venins d'hyménoptères (abeille, guêpe).
- * Certains aliments et additifs alimentaires.
- * De nombreux médicaments.
- * Certains produits utilisés dans certaines professions.

11. Parasitoses

Nombreuses et redoutables dans les pays tropicaux, elles sont plus rares et généralement bénignes dans nos régions. Les parasites principaux en France sont :

- * La **trichine**, petit ver nématode dont les larves enkystées sont transmises par la viande crue ou insuffisamment cuite de porc ou de cheval infestés.

- * Le taenia dont les larves ou cysticerques sont transmises par la viande crue ou insuffisamment cuite de porc (taenia solium) ou de cheval (taenia saginata).

- * L'anasakis, souvent présent dans le poisson cru, mais s'implantant rarement chez l'homme.

- * La **douve du foie**, dont les larves enkystées sont portées par le cresson, le pissenlit et la mâche, dans certaines zones géographiques.

- * Le botriocéphale, amené par le poisson cru.

Il faut surtout se méfier de la trichine et de la douve du foie, parce qu'elles peuvent être mortelles dans une petite minorité des cas.

12. Champignons

Si les espèces de champignons microscopiques sont légions dans la nature, peu d'entre elles agressent l'organisme humain. Je n'en citerai que deux :

- * **Aspergillus**, qui est saprophyte chez le sujet normal et devient pathogène pour les individus atteints de déficits immunitaires graves (SIDA, radiothérapie intensive, chimiothérapie intensive).

- * **Candida albicans**, classiquement considéré comme négligeable, mais dont le rôle a probablement été sous-estimé. BESSON (1994) accuse la candidose chronique de provoquer une fatigue permanente, une surcharge pondérale, des troubles digestifs et bien d'autres symptômes. Candida albicans, lorsqu'il adopte une forme mycélienne, peut pousser des prolongements entre les cellules de la muqueuse du grêle, augmentant la perméabilité de la barrière intestinale (figure 7, p. 51).

13. Bactéries

Elles intéressent moins les savants depuis la découverte des antibiotiques. On a l'impression que l'on parviendra toujours à vaincre une bactérie par un antibiotique nouveau. Cependant, **l'usage abusif des antibiotiques** a eu deux conséquences ennuyeuses :

* Sélection de souches bactériennes résistantes, particulièrement abondantes en milieu hospitalier (lire sur ce sujet l'excellente revue générale de BOYE 2000).

* Bouleversement de la flore intestinale des patients, favorisant la prolifération de *Candida albicans*.

À mon avis, l'erreur est de s'occuper seulement des infections générées par les bactéries entières et leurs toxines. **Il faut aussi tenir compte des macromolécules issues des bactéries**, peptides et lipopolysaccharides en particulier. Notre flore intestinale représente une source considérable de ces macromolécules. J'essaierai de démontrer qu'elles sont impliquées dans les trois grandes variétés de pathologie : auto-immunité, encrassage et élimination.

14. Virus

Ils constituent un sujet d'actualité, car beaucoup de virus sont pathogènes pour l'homme et **qu'ils ont jusqu'à présent résisté à tous les essais thérapeutiques**. On peut se vacciner contre certains virus, mais on est incapable de détruire un virus, une fois qu'il a contaminé l'homme.

Il est vrai que le problème est difficile. Comment atteindre le virus à l'intérieur d'une cellule ? Comment tuer le virus sans abîmer la cellule ? L'expansion récente et mondiale du SIDA a encore accru l'intensité des recherches. La découverte de médicaments efficaces contre le virus du SIDA, engendrera probablement des progrès dans le traitement des autres virus. Rappelons qu'une trithérapie associant deux inhibiteurs de la reverse transcriptase et un inhibiteur des protéases a pour la première fois renversé l'évolution fatale du SIDA chez bon nombre de sujets (COREY et HOLMES 1996).

En plus de certaines **infections aiguës** où ils sont clairement responsables, les virus ont été souvent incriminés dans d'autres pathologies :

* La plupart des cancers et des leucémies, lorsque leur origine est inconnue.

* Les encéphalopathies spongiformes transmissibles, dont un exemple est la maladie de la vache folle.

* Les désordres auto-immuns.

Une virose aiguë cadrant mal avec ces états chroniques, on a proposé l'existence de virus « lents », capables de résider dans l'organisme humain pendant plusieurs années ou même toute la vie. De tels virus ont été démontrés dans certaines situations, mais dans la plupart des cas cette conception est difficile à soutenir, lorsqu'on ne détecte ni ADN viral ni ARN viral, ni anticorps antiviral.

Finalement, le rôle des virus a été prouvé seulement dans la plupart des cancers du col utérin et de rares cancers anorectaux (Papilloma virus), dans le lymphome de Burkitt (virus Epstein-Barr), dans certains cancers du foie (virus des hépatites B et C) et quelques affections malignes plus rares. Pour les encéphalopathies spongiformes, on hésite encore entre la théorie de la protéine prion pathogène (PRUSINER 1995) et d'autres théories (molécule chaperon, virus, virino). Pour les maladies auto-immunes, je proposerai plus loin un mécanisme différent et à mon avis plus fondé.

15. Aliments

Leur importance est à l'heure actuelle grandement sous-estimée par la grande majorité des médecins, à l'exception de quelques pionniers. Alors que pour commercialiser un nouveau médicament, on exige à juste titre qu'il remplisse de nombreux critères d'efficacité et d'innocuité relative, on prend bien moins de précautions en matière nutritionnelle. Si bien que l'alimentation des hommes a beaucoup changé au cours des siècles. À l'heure actuelle, elle offre deux caractères inquiétants :

- * La consommation en grande quantité de **produits nouveaux**, auxquels ne touchaient pas nos ancêtres préhistoriques.

- * Les **modifications nuisibles** imposées par les techniques modernes d'agriculture, d'élevage et d'industrie.

Nous verrons tout au long de cet ouvrage, les extraordinaires conséquences, fastes ou néfastes, qui découlent de notre façon de nous nourrir.

16. Stress

Le stress est la réponse de l'organisme à une stimulation. Mais dans le langage courant, le stress a été assimilé à cette stimulation et en pratique aux diverses agressions auxquelles nous sommes confrontés. Les agressions étant particulièrement fréquentes et intenses dans la vie de la plupart des Occidentaux, au xx^e siècle, de nombreux auteurs croient à une relation entre le stress et le développement de certaines **maladies**, qui sont nommées **psychosomatiques**.

Je crois que le rôle du stress a été exagéré. Certes les émotions que nous éprouvons peuvent intervenir dans **le déclenchement ou l'accélération d'un processus pathologique**, mais elles ne peuvent pas à elle seules engendrer une maladie. Ceci est heureux d'ailleurs car, vu le nombre de stress que nous affrontons, presque tous les humains souffriraient précocement d'affections multiples. J'expliquerai les raisons de mon opinion dans certains chapitres ultérieurs.

Il faut cependant reconnaître que, chez une faible minorité d'individus, le psychisme occupe une place beaucoup plus importante qu'à l'ordinaire. Ces **structures cérébrales particulières** expliquent probablement certains **échecs** de ma méthode nutritionnelle. J'y reviendrai plus loin.

B. HIÉRARCHIE DES FACTEURS DE L'ENVIRONNEMENT

Les seize facteurs de l'environnement que je viens d'analyser ont tous un impact sur l'organisme humain, mais celui-ci est variable d'un facteur à l'autre. Évaluer l'importance respective de ces seize paramètres est essentiel, car **cette évaluation influence grandement notre vision de la médecine**.

Lorsqu'on lit les journaux médicaux, et même la presse non médicale, on constate que les six éléments considérés actuellement comme les plus dangereux pour l'homme sont les virus, les polluants, le tabac, l'alcool, les allergènes et les stress. Les principaux efforts de recherche et de thérapeutique sont donc effectués dans ces domaines.

Mon classement personnel est quelque peu différent. Les quatre facteurs

principaux sont pour moi **les aliments, les bactéries, les polluants et le tabac** :

* Je ne méconnaissais pas le danger des infections virales, qu'elles soient aiguës (grippe, hépatite A) ou chroniques (hépatite B, hépatite C, SIDA), mais j'estime que le territoire des viroses a été hypertrophié.

* L'alcoolisme chronique est moins redoutable qu'on ne le croit. Il ne favorise le cancer qu'en association avec le tabac. Il n'aboutit à la cirrhose du foie que 9 fois sur 100. Bien sûr, je n'encourage personne à boire exagérément. Les conséquences sociales de l'éthylisme sont très rudes pour l'entourage de l'intoxiqué. Simplement, je pense que les conséquences pathologiques de l'alcoolisme chronique ont été surestimées. Il faut donc combattre ce fléau, mais savoir qu'il existe d'autres menaces encore plus graves.

* Les allergènes comme les stress ne sont pour moi que des éléments révélateurs de certaines maladies, dont les causes majeures sont autres.

Je reconnais par contre volontiers la nocivité des polluants et du tabac. Surtout j'accorde la première place aux aliments et aux bactéries. Les bactéries et les aliments sont constamment présents dans le tube digestif. Ils expliquent beaucoup mieux les **pathologies chroniques** que les virus, hôtes passagers de l'organisme. **Les très nombreuses molécules alimentaires et bactériennes contenues dans l'intestin grêle déséquilibré sont, à mon avis, les premiers responsables de 90 % des maladies**, qui ont en commun d'avoir un mécanisme mystérieux et d'être peu ou pas curables par les méthodes classiques. Cette conception originale permet de proposer :

* Un mécanisme plausible pour le développement de ces maladies.

* Un traitement causal souvent et profondément efficace.

LES ENZYMES

Les **enzymes** occupent une **place très importante** dans mes conceptions concernant les **91 maladies** envisagées dans cet ouvrage, qu'il s'agisse de leur **mécanisme**, de leur **prévention** ou de leur **traitement**. Les enzymes méritent donc d'être étudiées d'une façon approfondie. La plupart des notions que je vais exposer ont été puisées dans les livres de biochimie d'AUBERT et coll. (1974), LOUISOT (1983), ALBERTS et coll. (1986) et surtout le remarquable traité de MOUSSARD (1999).

A. DÉFINITION ET PRINCIPAUX CARACTÈRES

Je parlerai des enzymes au féminin, bien qu'il soit licite de dire un ou une enzyme.

Les enzymes sont des catalyseurs des réactions biochimiques, c'est-à-dire des réactions chimiques survenant chez les êtres vivants :

- * Elles **accélèrent fortement** la vitesse des réactions. Une réaction qui spontanément demanderait des mois ou des années se déroule en quelques secondes ou quelques fractions de seconde.

- * Elles **agissent en très petite quantité**. Une molécule d'enzyme transforme quelques centaines à quelques millions de molécules de substrat par minute.

- * Elles **demeurent intactes** à la fin des réactions.

Les enzymes sont **spécifiques**. Elles ne peuvent modifier qu'un substrat précis ou un groupe de substrats possédant en commun le même site de reconnaissance accessible (**spécificité de substrat**) et elles ne catalysent qu'un seul type de réaction (**spécificité d'action**).

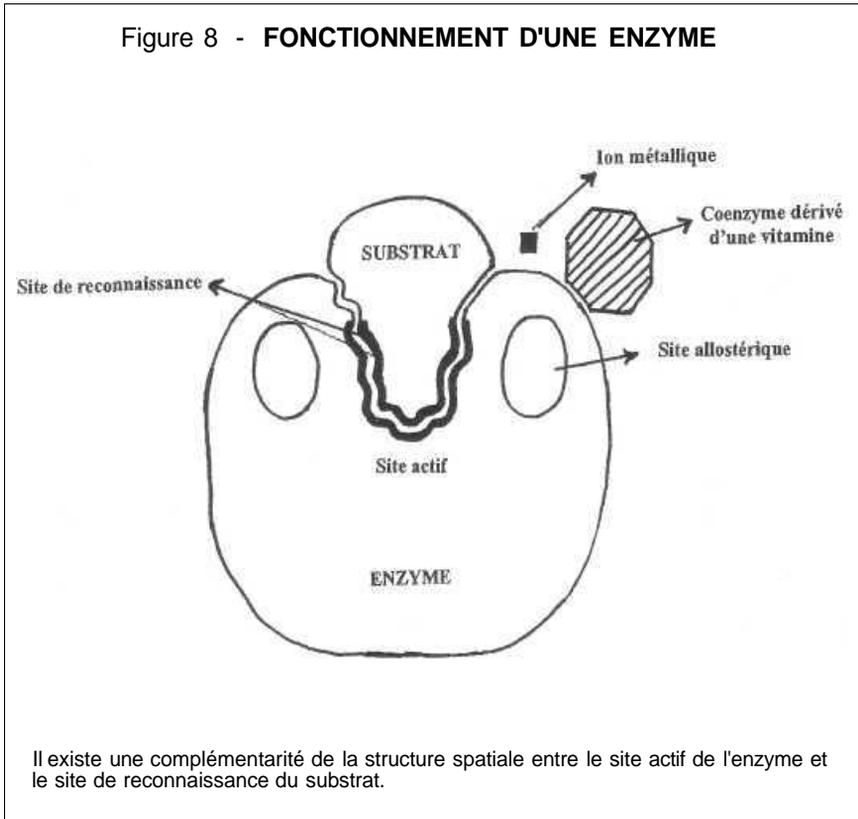
Les enzymes sont **produites par les cellules**. Dans leur grande majorité, ce sont des **protéines**. Cependant certains **ARN**, comme les ribozymes, sont doués d'activité catalytique.

Les enzymes sont **nombreuse**s. Plus de 2 500 ont déjà été identifiées (NEU et RANSBERGER 1995), mais il en reste sans doute bien d'autres à découvrir. L'homme possède environ 32 000 gènes de structure et il ne serait pas surprenant qu'environ la moitié d'entre eux codent pour des enzymes, dont le nombre se situerait alors autour de 16 000.

B. MODE DE FONCTIONNEMENT DES ENZYMES

Le **site actif d'une enzyme** est la région où se fixe le substrat et éventuellement les coenzymes. Le site actif est localisé au fond d'une poche de la zone interne hydrophobe de la protéine (figure 8).

Une **complémentarité de la structure spatiale** est nécessaire entre le site actif de l'enzyme et un **site de reconnaissance sur le substrat**. L'adaptation entre enzyme et substrat doit être très précise et on a pu comparer le substrat à une **clef** et l'enzyme à une **serrure**, le trou de la serrure correspondant au site actif (figure 8).

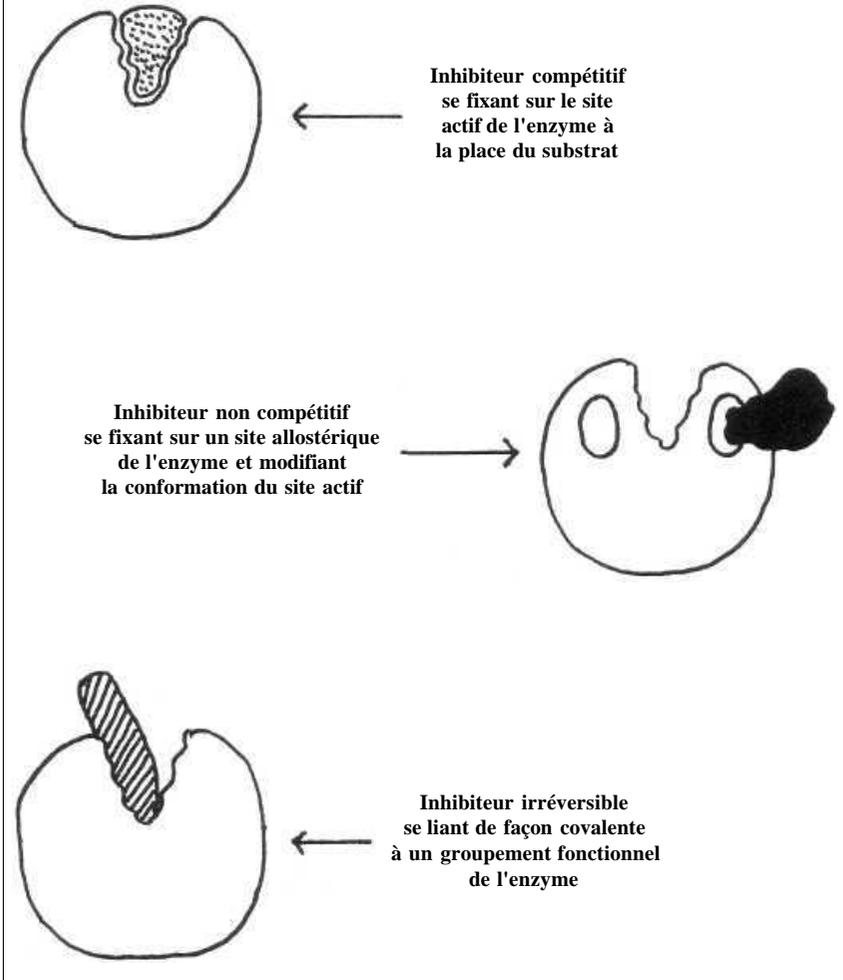


La molécule d'enzyme n'étant pas rigide, mais flexible, certains auteurs préfèrent au modèle clef/serrure le modèle gant/main, où l'enzyme constitue le **gant** et le substrat la **main**.

Au sein du site actif, un réarrangement oriente les molécules de façon propice à la réaction. Pendant un bref laps de temps, enzyme et substrat ne forment plus qu'une seule molécule.

Une enzyme active sur un substrat n'aura aucun effet sur un second substrat ayant la même composition chimique, mais une structure spatiale différente. Autrement dit, **une enzyme n'attaque qu'un seul isomère**. Ceci est analogue à un gant droit qui s'adapte à une main droite, mais non à une main gauche.

Figure 9 - INHIBITION D'UNE ENZYME



Bien que les enzymes ressemblent à des serrures, pour faire comprendre à mes malades leur spécificité, je les compare à des clefs. Chaque être humain dispose d'un trousseau de 16 000 clefs, ce qui leur permet d'ouvrir beaucoup plus de portes, mais non toutes les portes, car une clef n'est pas un passe-partout.

Plusieurs enzymes, de structure primaire différente, mais de site actif semblable, peuvent catalyser la même réaction. On les nomme isoenzymes. Le déficit de l'une peut être compensé par une autre.

D'autres enzymes sont seules capables d'exercer leur fonction. En cas de déficit, aucune compensation n'est possible.

D'autres facteurs influencent le rendement des enzymes :

* La température, et il existe une température optimale pour chaque enzyme. Elle est généralement proche de 37 °C, mais il y a des exceptions.

* Le pH, et il existe un **pH optimal** pour chaque enzyme. Celui-ci est très variable : il se situe à 2 pour la pepsine, enzyme gastrique, et à 9 pour la trypsine, enzyme intestinale.

C. INHIBITEURS ET ACTIVATEURS DES ENZYMES

1. Inhibiteurs

Ils se classent en deux catégories :

a) *Inhibiteurs réversibles* (figure 9)

* **Les inhibiteurs compétitifs** ont une structure voisine de celle du substrat. **Ils se fixent sur le site actif** de l'enzyme, de façon non covalente, à la place du substrat. Ils peuvent être déplacés par un excès de substrat.

* **Les inhibiteurs non compétitifs** ont une structure différente de celle du substrat. **Ils se fixent sur un site dit allostérique**, en dehors du site actif de l'enzyme, de façon non covalente. Ce processus entraîne une modification de la conformation du site actif, qui diminue son affinité pour le substrat. Ces inhibiteurs ne peuvent être déplacés par un excès de substrat.

b) *Inhibiteurs irréversibles* (figure 9, p. 59)

Ils se lient de façon covalente, c'est-à-dire avec mise en commun d'électrons, à un **groupement fonctionnel** de l'enzyme, indispensable à l'action catalytique.

2. Activateurs

Ils sont de natures diverses :

a) *Cations*

Ils peuvent favoriser la bonne conformation de l'enzyme, la fixation du substrat sur l'enzyme ou participer directement à la catalyse.

Ces cations sont **nécessaires au fonctionnement de l'enzyme**. Ceux qui interviennent le plus souvent sont :

- * Le **magnésium** Mg ++
- * Le **manganèse** Mn ++
- * Le **calcium** Ca ++
- * Le **fer** Fe ++
- * Le **cuivre** Cu ++
- * Le **zinc** Zn ++
- * Le **sélénium** Se ++

Parfois un seul cation convient, tel le sélénium seul capable d'activer l'enzyme glutathion peroxydase. Parfois un cation est remplaçable par un autre, ce qui arrive quelquefois pour Mg ++ et Mn ++

b) *Autres enzymes*

Certaines enzymes, en clivant une ou plusieurs liaisons peptidiques, **vont révéler ou créer le site catalytique** sur une proenzyme inactive, la transformant en enzyme active.

c) *Autres activateurs*

Ils provoquent une modification covalente, par exemple une **phosphorylation** ou une **déphosphorylation**. L'enzyme est inactive sous l'une de ces formes, active sous l'autre.

D. REGULATION DE L'ACTION DES ENZYMES.

L'activité des enzymes doit être adaptée aux besoins de la cellule :

- * Accélérée, quand il faut produire un métabolite.
- * Freinée ou arrêtée, quand la quantité de métabolite est suffisante.

Trois moyens permettent de contrôler l'activité des enzymes :

a) *Le contrôle allostérique*

Il s'exerce uniquement sur les **enzymes allostériques** et non sur les enzymes michaeliennes (pour plus de détails, voir MOUSSARD 1999). Il repose sur deux processus :

- * Les variations dans la **quantité de substrat**, sachant que la fixation du substrat sur l'enzyme augmente l'affinité de l'enzyme pour le substrat.

- * La fixation **d'inhibiteurs** ou **d'activateurs** sur les sites allostériques de l'enzyme.

Ce type de contrôle est immédiat et bref.

b) *Le contrôle par modification covalente*

Il est initié par des **hormones**, qui déclenchent une signalisation intracellulaire, faisant passer l'enzyme d'une forme inactive à une forme active, et vice-versa.

Ce type de contrôle est un peu plus lent et un peu plus prolongé.

c) *Le contrôle transcriptionnel*

Il est réalisé par **certaines protéines se liant à l'ADN**, au niveau du promoteur ou du modulateur, qui régulent la transcription du gène de structure codant pour l'enzyme.

Ce type de contrôle est le plus lent, mais aussi le plus durable.

Les enzymes fonctionnent presque toujours en **cascade** (figure 10). La régulation s'effectue généralement au niveau de **l'enzyme initiale** de la cascade.

E. CLASSIFICATION DES ENZYMES

On distingue six catégories d'enzymes :

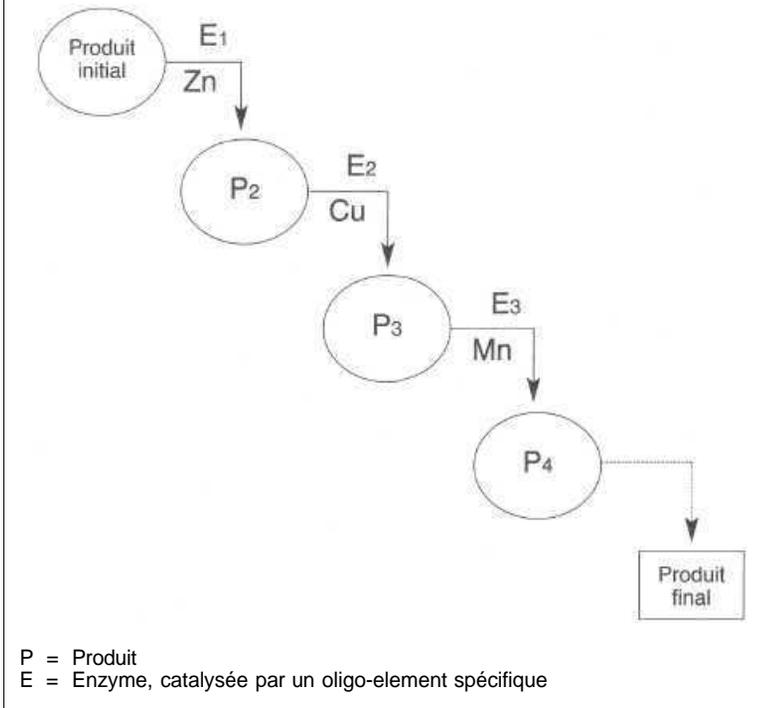
1) Les **oxydoréductases**, qui catalysent les réactions de transfert d'électrons.

2) Les **transférases**, qui catalysent les réactions de transfert d'atome ou de groupement d'atomes.

3) Les **hydrolases**, qui catalysent les réactions de coupure de liaison par l'eau.

4) Les **lyases**, qui catalysent les réactions de coupure de liaison d'une autre façon.

Figure 10 - **SCHÉMA D'UNE CASCADE ENZYMATIQUE**
(d'après Claude LAGARDE)



L'apport de l'ensemble des oligo-éléments est nécessaire
au bon fonctionnement des cascades enzymatiques...
et à une bonne santé.

- 5) Les **isomérases**, qui catalysent les réactions d'isomérisation.
- 6) Les **ligases**, qui catalysent les réactions de création de liaison, avec consommation d'ATP.

F. LES COENZYMES

Les coenzymes sont des **cofacteurs indispensables** au fonctionnement de certaines enzymes, appelées apoenzymes. Elles sont fort variées. Je ne dresserai pas leur longue liste, qui intéresse davantage les spécialistes de la biochimie que mes lecteurs.

L'important est que la plupart des coenzymes sont construites à partir de **précurseurs**, qui sont des **vitamines**, substances que l'organisme humain est incapable de synthétiser et **qui doivent être apportées par l'alimentation**.

Cependant, la correspondance entre coenzymes et vitamines n'est pas constante. Ainsi :

- * La coenzyme lipoïque n'est pas d'origine vitaminique.
- * Les vitamines A et D ne sont pas des sources de coenzymes.

G. LE CAPITAL ENZYMATIQUE

L'immense majorité des enzymes, environ 96 %, dégradent les substrats. Elles sont **catabolisantes**. Une faible minorité d'enzymes, environ 4 %, synthétise des molécules nouvelles. Elles sont **anabolisantes**.

Les gènes codant pour les enzymes peuvent être modifiés par des **mutations**, qui sont le plus souvent neutres ou défavorables. Par suite, une même enzyme peut avoir une structure et une efficacité différente d'un individu à un autre : c'est le **concept d'alloenzymes**. Ainsi on connaît 52 variants de la glucose 6 phosphate déshydrogénase (FREZAL et coll. 1974), dont 12 à activité normale ou subnormale et 40 à activité diminuée. Les **déficits enzymatiques** sont très rarement d'origine quantitative et **presque toujours d'origine qualitative**. L'enzyme est présente, mais sous une forme mutée et peu performante.

Les humains disposent donc d'un **arsenal enzymatique de valeur variable**. Cette inégalité a des conséquences à mon avis fort importantes. Un sujet dont certaines enzymes essentielles fonctionnent mal sera plus souvent qu'un autre **candidat aux maladies d'encrassement** (chapitre 18).

Pour pallier les carences enzymatiques, NEU et RANSBERGER (1995), **administrent par voie orale des mélanges d'enzymes** extraites de végétaux et de cellules animales jeunes. Environ 16 % de ces enzymes franchissent la barrière digestive et sont chargées d'exercer des actions que ne peuvent réaliser les enzymes du patient. Cette méthode, peu connue en France, est souvent utilisée en Allemagne, et obtient une proportion assez grande de succès dans des secteurs variés de la pathologie.

H. LES ENNEMIS DES ENZYMES

1. Quels sont ces ennemis ?

Ils sont à mon avis **nombreux** :

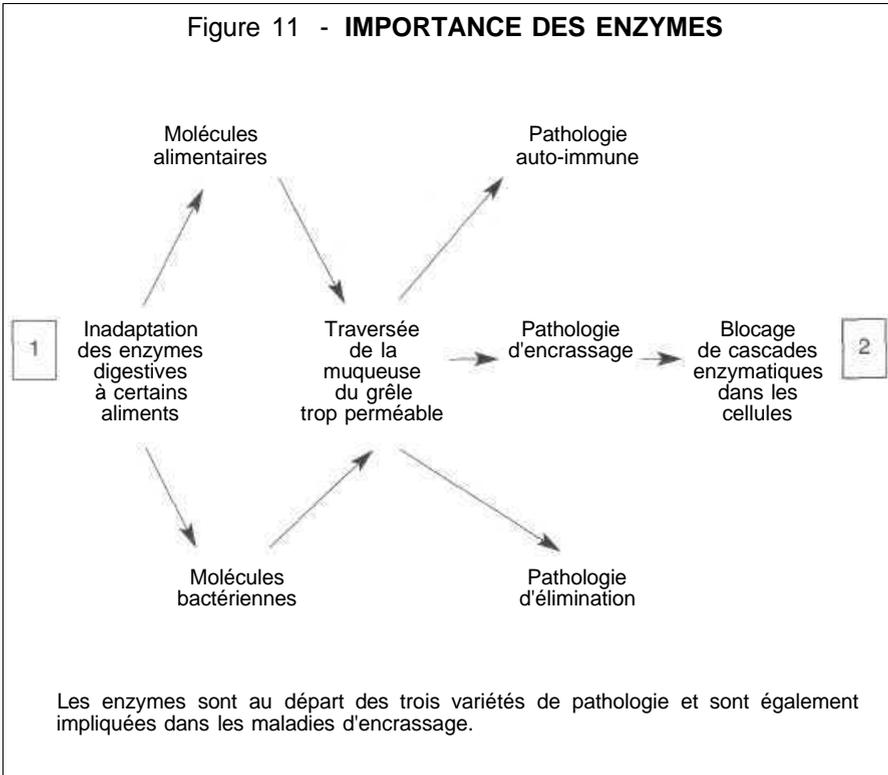
- * Les radicaux libres, lorsqu'ils sont produits en excès.
- * Les pesticides.
- * Divers médicaments, dont certains antibiotiques.
- * Le tabac.
- * Les polluants des airs, des eaux et des sols.
- * Certaines radiations.
- * Les chimiothérapies, agressives pour les cellules.
- * Et surtout des molécules alimentaires et bactériennes, en provenance d'un intestin grêle trop perméable.

2. Comment s'attaquent-ils aux enzymes ?

Certains agresseurs procèdent **indirectement**. Ainsi certains médicaments n'entrent pas en contact avec l'enzyme, mais peuvent altérer la vitalité des entérocytes, rendant le grêle trop poreux, ce qui permet l'entrée dans le sang de particules capables d'aller entraver le fonctionnement de l'enzyme.

D'autres agresseurs agissent **directement** :

- * Soit en exerçant une **destruction**. Ainsi les radicaux libres peuvent casser, soit l'enzyme, soit la coenzyme, soit le substrat.



* Soit en induisant une **inhibition**. On peut imaginer que certaines **molécules alimentaires ou bactériennes** ont une structure qui leur permet de se lier au site actif ou à un site allostérique de l'enzyme.

* Soit même en induisant une **activation** qui, lorsqu'elle est aberrante, peut perturber l'équilibre cellulaire.

* Soit enfin en **modifiant la transcription** du gène codant pour l'enzyme, à la suite de lésions de l'ADN (radicaux libres) ou de liaisons aberrantes à l'ADN de certaines protéines.

3. Conséquences du dysfonctionnement enzymatique

Il est à mon avis largement impliqué dans le développement des **maladies d'encrassement**, qu'elles soient ou non malignes. Le concept de l'encrassement sera exposé au chapitre 18.

Même si l'encrassement s'exerce à d'autres niveaux, dans le milieu extracellulaire et sur bien d'autres éléments du milieu intracellulaire, le **blocage** plus ou moins complet de **certaines cascades enzymatiques** est certainement un des phénomènes principaux. Ainsi les enzymes interviennent au départ de trois grandes pathologies et ultérieurement dans les processus d'encrassement (figure 11). C'est dire leur importance.

I. UNE MÉDECINE QUI TIENT COMPTE DES ENZYMES

Les enzymes sont **incontournables**, puisqu'elles sont indispensables au déroulement de la quasi totalité des réactions chimiques dans l'organisme humain. Une **méthode fort logique** pour prévenir ou guérir de nombreuses maladies est donc selon moi de **placer nos enzymes dans les meilleures conditions possibles de fonctionnement**.

La grande majorité des molécules sur lesquelles agissent les enzymes ou qui influencent l'activité des enzymes sont apportées par **l'alimentation**. C'est donc à ce niveau que doivent s'exercer **en priorité** nos efforts. Deux voies sont possibles : la micronutrition et la macronutrition.

1. La micronutrition

Elle consiste à administrer au patient des **suppléments vitaminiques et minéraux**. Nous avons vu plus haut que les vitamines, précurseurs des coenzymes, et les minéraux sont des facteurs indispensables à l'activité des enzymes. Or des déficits partiels en vitamines et en minéraux ont été souvent objectivés dans l'alimentation moderne (DUPIN et HERCBERG 1992). Il est logique de les compenser.

La micronutrition comporte également l'administration de **certains acides gras polyinsaturés**, que l'organisme humain est incapable de synthétiser et qui sont des éléments clefs dans le déroulement du métabolisme lipidique. Ces acides gras étant insuffisamment représentés dans l'alimentation actuelle, il est logique d'en fournir.

La micronutrition est préconisée par de nombreux auteurs : PAULING (1988), les médecins Kousminiens (1989), MACHLIN (1994), WALFORD (1995), MASSOL (1997) (1998) (2000), CURTAY et SOUCCAR (1999), LAGARDE (2001). Son utilité est évidente et je l'emploie moi-même systématiquement pour mes patients.

Cependant la micronutrition a ses limites. **Elle est incapable à elle seule de guérir les maladies auto-immunes, d'encrassement et d'élimination** envisagées dans cet ouvrage.

2. La macronutrition

Son but est d'introduire dans l'organisme humain **uniquement des substrats que nos enzymes sont capables de traiter. Autrement dit, il faut éviter de consommer tous les aliments auxquels nos enzymes sont inadaptées**.

Certes la plupart des régimes qui ont été proposés depuis les débuts de la médecine, et ils sont nombreux, se targuent de supprimer les aliments dangereux. Mais les théories sur lesquelles ils s'appuient sont erronées ou insuffisamment solides. La notion d'inadaptation du corps humain à la nutrition moderne apparaît seulement chez BACH, CARTON, KOUSMINE (1980) et FRADIN (1991a). BURGER (1985) a été le premier à incriminer directement les enzymes.

Je soutiens **que les hommes devraient se nourrir de la même manière que leurs ancêtres, à la façon des animaux sauvages**. Ce mode de raisonnement permet d'identifier aisément les aliments à exclure, comme nous le verrons au chapitre 7.

La macronutrition est capable de prévenir ou de guérir, dans une forte proportion de cas, de nombreuses maladies classiquement considérées comme mal curables ou incurables. Elle constitue, dans mon expérience, **la méthode de loin la plus efficace pour la prévention et le traitement de 91 affections.**

CHAPITRE 5

L'INTESTIN GRÊLE

« Classiquement, l'intestin est imperméable aux macromolécules. En fait on a de plus en plus de preuves que, même chez l'adulte normal, des macromolécules traversent la barrière intestinale, en quantité insuffisante pour avoir une importance nutritive, mais suffisante pour avoir une activité antigénique ou biologique. »

W.A. WALKER et K.J. ISSELBAKER.

« L'intestin, exposé à de multiples stimulations antigéniques, contient 70 à 80 % des cellules productrices d'anticorps de l'organisme humain. »

Waleed S.W. SHALABY.

L'intestin grêle mérite d'être étudié de façon détaillée, car il constitue à mon avis un **organe clef**. La muqueuse du grêle sert de **barrière entre le milieu intérieur** de l'organisme humain et de **dangereux facteurs de l'environnement : bactéries, aliments**. Chez certains individus, sans doute la plupart, la barrière joue mal son rôle et se laisse traverser par trop de macromolécules. Certaines de ces substances sont nocives et leur accumulation, en conjonction avec des facteurs héréditaires favorisants, va aboutir à de nombreuses maladies.

A. ARCHITECTURE DU GRELE

1. Anatomie

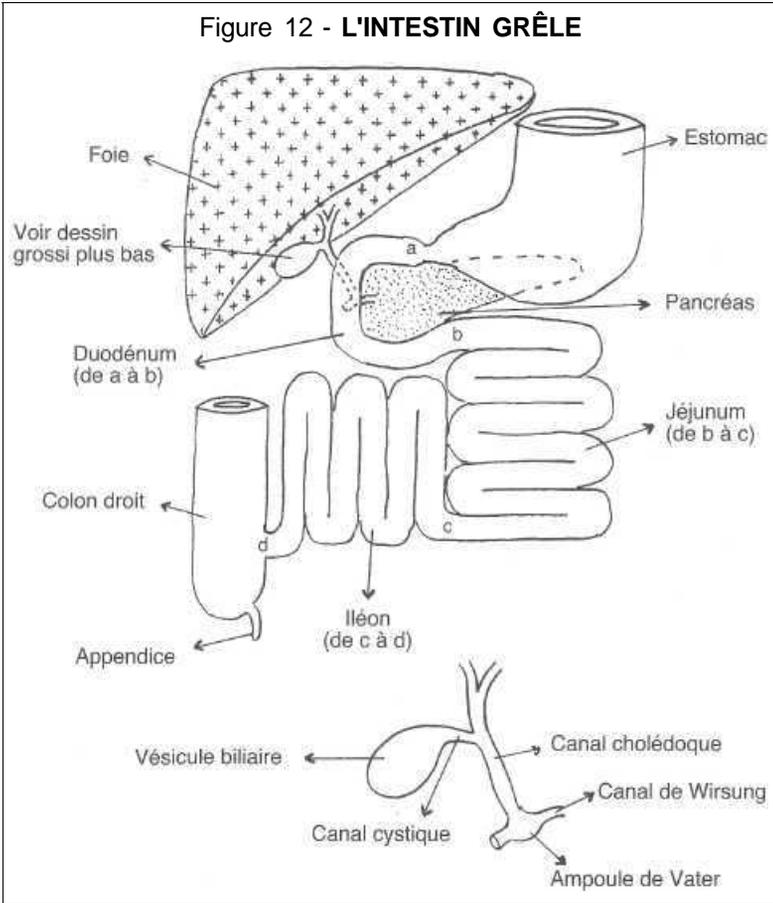
L'intestin grêle va de l'estomac au colon, et plus précisément du pylore au sphincter iléocaecal. Il mesure 5 à 6 mètres et comporte trois parties (figure 12) :

* Le **duodénum**, formant un cadre dans lequel vient se placer la tête du pancréas.

* Le **jéjunum**, constitué d'anses horizontales.

* **L'iléon** constitué d'anses verticales.

Les voies biliaires et pancréatiques s'abouchent dans le duodénum.



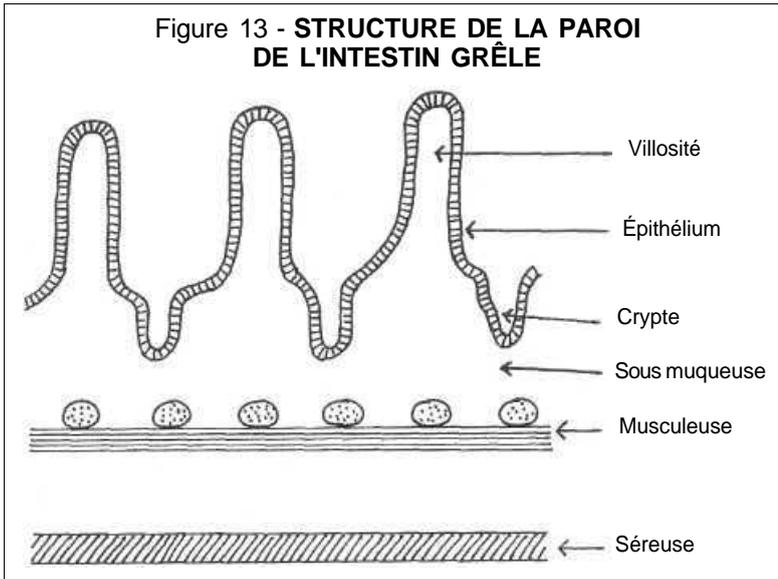
2. Structure

La paroi intestinale est formée de plusieurs couches qui sont, en partant de la lumière digestive : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (figure 13).

Seule sera décrite ici la muqueuse, qui joue un **rôle capital** dans la construction de mes théories.

La **muqueuse** est un **épithélium** avec une seule épaisseur de cellules reposant sur un **chorion** conjonctif appelé **lamina propria**. La muqueuse présente de très nombreuses excroissances de 0,1 à 0,8 millimètre de haut, nommées **villosités**, séparées par des parties plus creuses, nommées **cryptes**. Cette disposition accroît considérablement la **surface** fonctionnelle de l'intestin, **qui dépasse 100 mètres carrés** (MINAIRE et coll. 1990). Si l'on tient compte de la bordure en brosse des entérocytes, cette surface atteint même 600 mètres carrés.

Chaque villosité contient une artériole, un réseau capillaire, une veinule et de petits vaisseaux lymphatiques drainés par un chylifère central (figure 14). On rencontre aussi dans la muqueuse des follicules lymphoïdes et des plaques de Peyer, dont nous parlerons plus loin avec les défenses du grêle.



B. LES CELLULES DE LA MUQUEUSE DU GRÊLE

L'épithélium est constitué par plusieurs variétés de cellules qui proviennent toutes **d'une cellule souche pluripotente, située dans les cryptes** (HAFFEN et coll. 1990). Le renouvellement des cellules des villosités se fait donc depuis la base jusqu'au sommet. Cinq variétés de cellules sont à étudier.

1. Les entérocytes ou cellules absorbantes

De beaucoup les plus nombreux, ils sont hauts, étroits, formant une palissade (**épithélium cylindrique**) interrompue par endroits par une cellule à mucus et au niveau des plaques de Peyer par les cellules M. Au pôle apical, les entérocytes portent une **bordure en brosse**.

La durée de vie moyenne des entérocytes est **courte**, de sept jours dans le duodénum et le jéjunum, de trois jours dans l'iléon. Les agressions par des éléments intra-intestinaux abrègent leur vie, mais le **renouvellement** est **rapide** à partir des cellules souches.

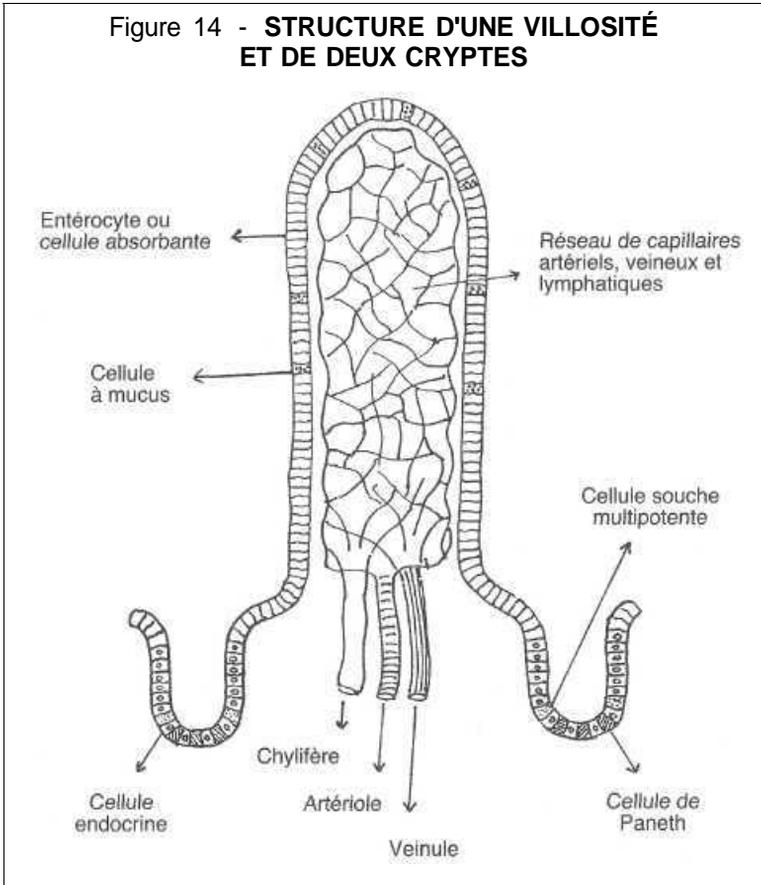
Les entérocytes sont soudés les uns aux autres par **trois types de jonctions** (MINAIRE et coll. 1990), schématisées sur la figure 15 :

* Les **jonctions serrées** relient les parois latérales des entérocytes, dans leur partie apicale, près de la lumière intestinale (BALLARD et coll. 1995). Ces jonctions ne sont pas statiques. Elles peuvent être plus ou moins serrées par la détente ou la contraction de deux systèmes :

a) Des **filaments d'actine** à l'intérieur de l'entérocyte qui unissent la jonction serrée au cytosquelette.

b) Un **anneau d'actine** qui fait le tour de la partie supérieure de l'entérocyte.

Certaines hormones et certains seconds messagers régulent le fonctionnement de ce dispositif. La barrière constituée par les liaisons serrées est appréciée par la mesure de la **résistance électrique transépithéliale**.



* Les **jonctions intermédiaires ou adhérentes**, situées au-dessous des jonctions serrées.

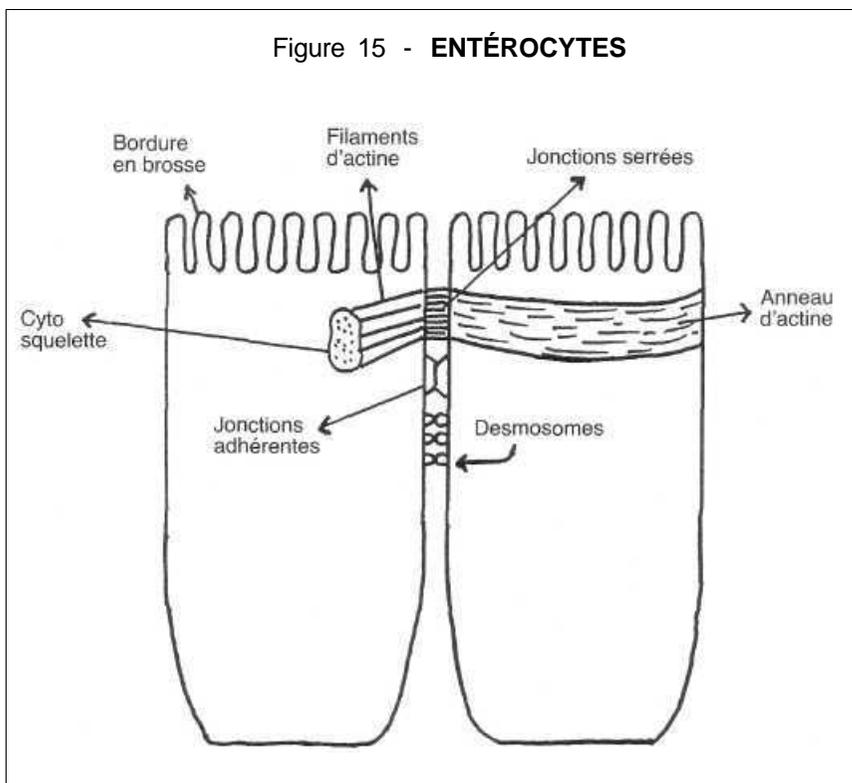
* Les **desmosomes**, placées au-dessous des jonctions adhérentes, sont assimilables à des boutons pression.

2. Les cellules à mucus

Ces cellules sécrètent les peptides trifoliés et le mucus.

Les **peptides trifoliés** ont une structure particulière, avec trois ponts disulfures tendus entre six cystéines, ce qui leur confère un aspect en feuille de trèfle. Leur structure compacte leur permet de résister aux enzymes protéolytiques. Ils jouent probablement un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale et dans la cicatrisation de ses blessures (SANDS et PODOLSKY 1996) (AMIRANOFF 1996).

Chaque jour sont produits trois litres de mucus, dont le pH est alcalin et qui est chargé de protéger la muqueuse intestinale contre divers agresseurs : pH extrêmes des sucs digestifs, enzymes digestives, bactéries et aliments. Le **mucus** correspond à un mélange de **mucines**. Les mucines sont des glycoprotéines où les glucides (glycannes) sont beaucoup plus abondants que les peptides : 85 % contre 15 %.



Ce sont pourtant les **peptides** qui constituent la fraction la plus intéressante, car ils sont **extrêmement variables**. Il existe des centaines de mucines différentes. GUM et coll. (1989) ont montré que les gènes des mucines sont regroupés sur deux régions, l'une située sur le chromosome 11, l'autre sur le chromosome 7.

Le remarquable polymorphisme des mucines a certainement une signification biologique. PORCHET et coll. (1991) ont émis l'hypothèse que **chaque mucine était spécialisée dans la neutralisation d'un agresseur précis**.

3. Les cellules de Paneth

Elles sont situées au fond des cryptes. Elles sécrètent des **lysozymes** et des **défensines** (GANZ 2000).

4. Les cellules endocrines

Elles sont localisées principalement au fond des cryptes. Elles sécrètent plusieurs **peptides** dont les principaux sont le GIP (gastric inhibitory peptide), la sécrétine, la cholecystokinine, le peptide YY, le GLP-1 (glucagon like peptide 1) et l'entéroglucagon.

5. Les cellules M

Elles représentent 5 à 10 % du total des cellules nous les étudierons avec les défenses immunitaires du grêle.

C. RÔLE DU GRÊLE

En dehors de sa responsabilité dans des réactions d'immunité et de tolérance que nous envisagerons plus loin, le grêle exerce trois fonctions.

1. Il participe à la digestion des aliments

La digestion est la **dégradation des grosses molécules complexes en petites molécules simples**. Dans l'idéal :

- * Les polysaccharides sont dégradés en sucres simples.
- * Les lipides sont dégradés en corps gras simples.
- * Les protéines sont dégradées en acides aminés.

La digestion est effectuée par des **enzymes glycolytiques, lipolytiques et protéolytiques** présentes dans les diverses sécrétions qui se déversent dans le tube digestif : salive, suc gastrique, bile et surtout **suc pancréatique et suc intestinal**.

La digestion se déroule essentiellement dans le duodénum et se termine dans le jéjunum et l'iléon.

2. Il assure une absorption sélective des substances digérées

Cette absorption se déroule **au niveau des villosités**, alors qu'à l'inverse une sécrétion a lieu au niveau des cryptes. Les produits de la digestion peuvent franchir la barrière intestinale par **deux voies** (MINAIRE et coll. 1990):

a) En passant **entre les entérocytes**, selon un transport passif, l'obstacle principal étant constitué par les jonctions serrées.

b) En passant **par les entérocytes**, avec traversée de la membrane apicale, puis de la membrane basolatérale. Il s'agit d'un transport actif avec pinocytose ou endocytose par récepteur, l'énergie étant fournie par l'ATP.

L'absorption des diverses substances est régulée. Ainsi les quantités de fer doivent être suffisantes, mais pas trop élevées, sous peine de conduire à une maladie grave : l'hémochromatose.

Les produits de la digestion des **glucides** et des **protides**, ainsi que les **triglycérides** à chaîne moyenne sont drainés par le sang et passent donc par le **foie**. Les produits de la digestion des **lipides** sont drainés par la **lymphe**.

3. Il permet la progression du chyle

Les substances en cours de digestion dans la lumière intestinale constituent le **chyle**. Elles cheminent à l'intérieur du grêle et passent dans le colon. Ce transit est provoqué par les contractions des muscles lisses de la paroi du grêle. C'est le **péristaltisme** qui fait progresser le bol alimentaire.

D. LA FLORE BACTERIENNE DU GRELE

Le tractus digestif de l'homme contient **environ 10¹⁴ bactéries**, soit à peu près dix fois le nombre total des cellules de l'organisme (CERF 1991). (COLLIGNON 2000). Dès la naissance, les bactéries apportées par l'air et par les aliments envahissent le tube digestif.

La flore varie en quantité selon les étages :

* D'abondance moyenne dans la bouche.

* Raréfiée dans l'estomac, car l'acidité gastrique détruit 99 % des germes.

* Plus nombreuse dans le grêle supérieur où le nombre de bactéries par millilitre est estimé entre 10^3 et 10^6 selon les auteurs.

* Plus forte encore dans le grêle inférieur, 10^6 à 10^7 par millilitre.

* Extrêmement abondante dans le colon, 10^9 à 10^{11} par millilitre, si bien que les bactéries représentent plus de 50 % du poids des selles.

La flore varie dans sa composition selon les niveaux. Les **germes aérobies** seuls présents dans la partie supérieure du tube digestif sont progressivement supplantés par les **germes anaérobies** qui constituent 99 % du total dans le colon. **Le grêle se trouve au confluent des deux variétés de flore :**

* Dans le duodénum et le jéjunum, on trouve essentiellement des aérobies, en particulier colibacilles, entérocoques, streptocoques, staphylocoques, Pseudomonas, Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella (CERF 1991). Il n'y a pas d'anaérobies stricts et peu de lactobacilles.

* Dans l'iléon au contraire, les anaérobies prédominent.

Au total, environ 400 espèces bactériennes cohabitent dans le grêle (FLOCH et MOUSSA 1998). On distingue une flore de passage, incapable de se développer, et une flore résidante, capable de se multiplier et de s'implanter. Cette dernière siège essentiellement dans le grêle terminal et surtout dans le colon.

La flore intestinale est influencée par **plusieurs facteurs :**

1) **L'acidité gastrique** : en cas d'achlorhydrie ou d'hypochlorhydrie, le nombre des bactéries se multiplie par 10 000 dans le grêle supérieur, avec augmentation des lactobacilles et apparition d'anaérobies.

2) **Le péristaltisme**, surtout actif dans le grêle supérieur, qui a tendance à pousser les germes vers l'extrémité inférieure du tube digestif.

3) **Les interactions entre bactéries** : certaines espèces inhibent ou facilitent le développement d'autres espèces (DUCLUZEAU 1993).

4) **L'alimentation** : il est admis que le régime carné favorise le développement d'une flore de « putréfaction », alors que le régime végétarien induit la constitution d'une flore de « macération ». Nous verrons plus loin que la diététique que je préconise modifie nettement la flore intestinale.

5) **Les anticorps** sécrétés par les plasmocytes de la paroi intestinale. Les plus importants sont les IgA sécrétoires qui inhibent la prolifération microbienne et empêchent l'adhérence des bactéries à l'épithélium de la muqueuse.

6) **Le mucus** qui entrave l'action de certaines bactéries et qui, à l'inverse, en protège d'autres contre les effets destructeurs de l'acide chlorhydrique, des anticorps et des enzymes digestives.

7) **La capacité de certaines bactéries à adhérer** à des récepteurs spécifiques des cellules épithéliales. Ceci peut altérer la morphologie et les fonctions des villosités.

Il est curieux de constater que peu de chercheurs se sont intéressés à cette immense population bactérienne qui habite notre intestin. Aussi nos

connaissances sont-elles limitées sur ce sujet. Il est classique de distinguer deux états :

* Un état physiologique où **la flore est saprophyte**, vivant dans la lumière digestive sans nuire à l'homme et même en lui rendant service. Une symbiose s'établit entre les germes et leur hôte humain. Les bactéries se nourrissent de nutriments, c'est-à-dire des produits résultant de la digestion des aliments. Elles vivent donc « aux crochets » de leur hôte, mais exercent en revanche certaines actions bénéfiques. Elles complètent la digestion de certains aliments, dégradent les pigments biliaires, participent à la fabrication de la vitamine K, freinent le développement des levures et des champignons (BESSON 1994b) et libèrent des polyamines qui, à doses physiologiques, sont nutritives pour les entérocytes (LOSER et coll. 1999).

* Un état pathologique où **la flore devient pathogène**. Une bactérie dangereuse prolifère à l'excès et va provoquer une maladie, soit en libérant une toxine (colibacilles, staphylocoques), soit en lésant, voire en traversant l'épithélium de la muqueuse (Shigella, Salmonella) (CERF 1993).

À mon avis, les bactéries intestinales et plus spécialement les aérobie du grêle supérieur sont responsables de bien d'autres maladies que ces accidents brutaux. Nous verrons qu'on peut incriminer Klebsiella dans la spondylarthrite ankylosante, Proteus mirabilis dans la polyarthrite rhumatoïde, Yersinia enterocolitica dans l'hyperthyroïdie de Basedow, etc...

La plupart des bactéries trouvées dans le grêle sont **mortes**, ce qui facilite leur **décomposition** en peptides, lipopolysaccharides et autres substances plus ou moins dangereuses.

Il serait donc très utile que des investigations plus poussées soit effectuées sur les relations entre les bactéries intestinales et pathologie. Elles pourraient s'inspirer de travaux récents (MEGRAUD 1993) qui ont clairement démontré qu'*Helicobacter pylori*, une bactérie du mucus gastrique, était l'agent causal majeur de l'ulcère gastroduodéal et de certains cancers gastriques.

E. LES DÉFENSES DU GRÊLE

La muqueuse du grêle est un immense filtre dont la surface fonctionnelle atteint 100 mètres carrés, voire 600 mètres carrés en tenant compte des bordures en brosse, et dont l'épaisseur est très faible, 1/40 de millimètre, car les entérocytes sont disposés en une seule couche. Ce mince épithélium est cependant la seule barrière qui sépare notre milieu intérieur de certains agents nocifs de l'environnement : parasites, bactéries, virus, aliments incomplètement digérés. La muqueuse du grêle est protégée par deux modes de défenses : non immunes et immunes.

1. Défenses non immunes

Elles interviennent en première ligne et comprennent (SARKER et GYR 1992):

- * Le suc gastrique qui, par son acidité, a des propriétés bactéricides.
- * Le suc pancréatique et la bile qui fractionnent les macromolécules alimentaires et forment un courant liquidien emportant de nombreux germes.
- * La motricité de l'intestin consécutive au péristaltisme.

Figure 16 - **STRUCTURE D'UNE IgA SÉCRÉTOIRE**

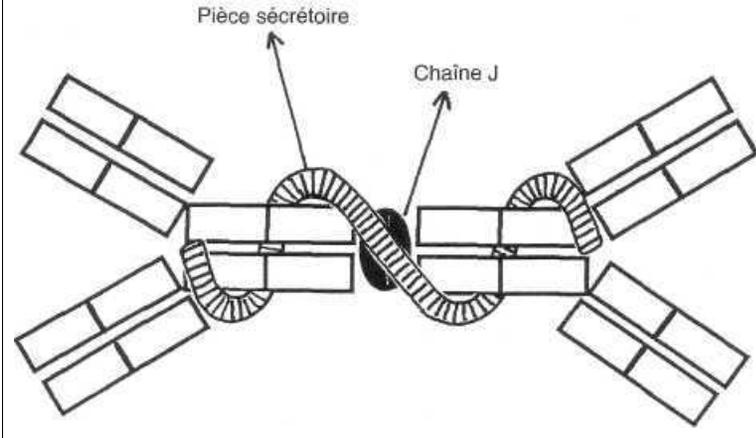
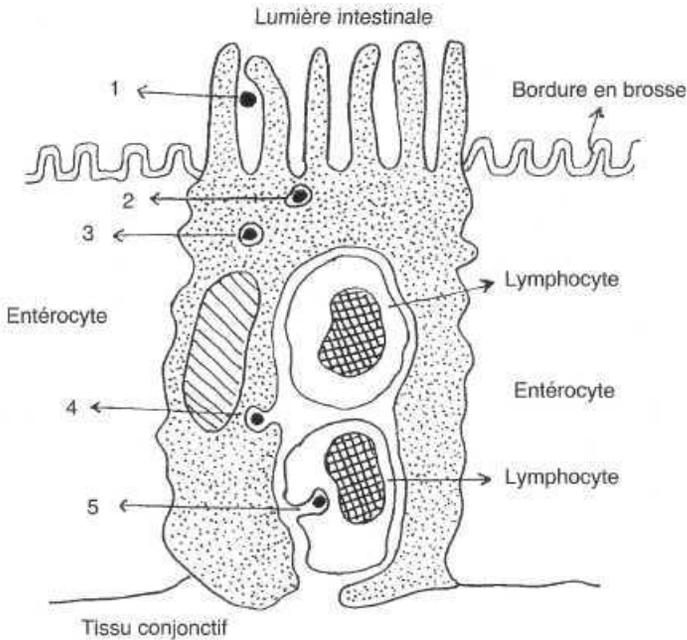


Figure 17 - **LA CELLULE M**



La cellule M a été représentée avec des pointillés dans son cytoplasme et des hachures dans son noyau. On remarque que :

- * Elle se trouve entre deux entérocytes, porteurs d'une bordure en brosse.
- * Elle a une forte activité d'endocytose, favorisée par de longs pseudopodes.
- " Elle est en contact avec deux lymphocytes représentés avec un quadrillage dans leur noyau et elle livre des informations antigéniques à ces lymphocytes.

- 1 = Captation de l'antigène
- 2 = Endocytose de l'antigène
- 3 = Cheminement de l'antigène
- 4 = Exocytose de l'antigène
- 5 = Information du lymphocyte intraépithélial

- * Le renouvellement rapide des cellules épithéliales de la muqueuse.
- * La flore intestinale, car les germes saprophytes s'opposent à la multiplication des germes pathogènes.
- * Les sécrétions intestinales émises au niveau des cryptes.
- * Le mucus, avec les peptides trifoliés et de très nombreuses variétés de mucines, chacune d'elles étant peut être spécialisée dans la neutralisation d'un agresseur (PORCHET et coll. 1991).
- * Le lysozyme, une enzyme qui dissout les parois de beaucoup de bactéries (GANZ 2000).
- * Les défensines, peptides antimicrobiens, qui sont fabriquées à une cadence beaucoup plus rapide que la vitesse de multiplication des bactéries (NICOLAS et coll. 1992).

2. Défenses immunes

Elles sont aujourd'hui assez bien connues (CERF-BENSUSSAN et coll. 1991) et s'appuient sur deux types de structures :

a) *Des cellules disséminées dans la muqueuse.*

1) Les **lymphocytes B** et les **plasmocytes** sécrètent beaucoup plus d'**IgA** que d'IgM et IgG. La situation est donc très différente de celle du sang où les proportions sont inversées : IgG, puis IgM et enfin IgA. D'autre part, alors que les IgA sanguines sont des monomères, les IgA intestinales sont des **dimères**, les deux éléments étant unis par la chaîne J et par la pièce sécrétoire (figure 4).

2) Les **lymphocytes T** sont les uns auxiliaires, de type CD4, les autres cytotoxiques de type CD8.

3) Les **macrophages** sont nombreux, les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles sont rares.

b) *Les follicules lymphoïdes et les plaques de Peyer.*

Ce sont des formations plus complexes. Les plaques de Peyer sont recouvertes par un épithélium de surface spécialisé. Celui-ci dépourvu de villosités contient des cellules particulières, les cellules M, intercalées entre les entérocytes (OWEN 1994) (figure 17).

Les cellules M sont très pauvres en lysosomes, sont dépourvues de bordure en brosse, émettent de longs pseudopodes et ne synthétisent pas d'IgA. Ces quatre propriétés, ajoutées à l'absence de cellules à mucus au niveau des plaques de Peyer, expliquent pourquoi la plupart des antigènes venus de la lumière intestinale pénètrent dans les cellules M plutôt que dans les entérocytes.

Le cytoplasme des **cellules M** forme des replis où viennent se loger T, B, plasmocytes et macrophages. D'autant plus facilement que la membrane basale est discontinue au niveau des cellules M. Celles-ci apparaissent donc comme **des CPA, captant les antigènes issus de l'environnement et les présentant aux lymphocytes.**

F. LA TOLÉRANCE ORALE

1. Nécessité de la tolérance orale

La muqueuse du grêle constitue une barrière protectrice contre les hétéro-antigènes, mais cette barrière n'est pas parfaite. **Chez le sujet normal, des macromolécules** (lipopolysaccharides, peptides et même protéines) **traversent la paroi intestinale** (TOME 1990). Les quantités sont relativement faibles, mais largement suffisantes pour déclencher une réponse immunitaire.

Chez le jeune enfant, on observe d'ailleurs assez souvent des réponses de cet ordre, comme l'intolérance au lait de vache ou la présence systématique d'anticorps anti-albumine bovine en cas de diabète juvénile récent (KARJALAINEN et coll. 1992). On peut attribuer ces phénomènes à une perméabilité excessive de l'intestin immature, si bien que certains hétéro-antigènes arrivent directement dans la circulation sanguine.

Chez l'adulte en bonne santé, il n'en est pas de même et il est rare de détecter des anticorps anti-bactéries intestinales ou anti-protéines alimentaires, d'observer des accidents d'allergie digestive. Il faut donc admettre que **l'intestin grêle induit une réponse de tolérance à l'égard des hétéro-antigènes** avec lesquels il entre en contact. Ce processus a été nommé tolérance orale.

2. Démonstration de la tolérance orale

Plusieurs travaux publiés au cours des dernières années ont confirmé la réalité de la tolérance orale (MARX 1991). Les divers auteurs ont utilisé des modèles animaux expérimentaux de maladies auto-immunes. Ils constatent **qu'un même antigène a des effets différents selon sa voie d'entrée** :

* Administré **par injection** dans un vaisseau sanguin, l'antigène entraîne le développement **d'une affection auto-immune**.

* Administré **par la bouche**, l'antigène peut prévenir l'apparition de l'état auto-immun ou bloquer son évolution s'il s'est déjà installé. Cet **effet bénéfique** n'est pas obtenu chez tous les animaux, mais seulement chez une fraction.

Ce phénomène a été observé dans **plusieurs modèles** :

* L'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) chez le rat, équivalent de la sclérose en plaques humaine, avec pour antigène responsable la protéine basique de la myéline.

* L'uvéite du rat, inflammation oculaire, avec pour antigène la substance rétinienne S.

* L'arthrite au collagène chez plusieurs animaux, plus ou moins apparentée à la polyarthrite rhumatoïde humaine, où l'antigène causal est le collagène de type II.

3. Mécanismes de la tolérance orale

Ils sont encore imparfaitement connus, mais il est fort probable qu'ils font intervenir certaines capacités des **cellules M** à transmettre une information de tolérance et certaines propriétés développées par les **lymphocytes T du grêle** à répondre par une réaction de tolérance.

G. L'HYPERMÉABILITÉ DU GRÊLE

1. À l'état physiologique

Il y a quelques dizaines d'années, on pensait que l'absorption sélective du grêle était parfaitement efficace et qu'elle ne laissait filtrer que l'eau, les ions, les vitamines, les sucres simples, les graisses simples et les acides aminés.

On sait aujourd'hui que, **même chez un sujet normal, l'étanchéité du grêle est imparfaite**. FAIRCLOUGH et coll. (1980) ont démontré que les petits peptides franchissent la barrière intestinale aussi aisément que les acides aminés. Des molécules plus volumineuses, en particulier des peptides plus grands et des protéines, traversent la muqueuse (TOME 1990) en quantité faible, mais non négligeable. Chez des individus sains, des protéines de l'œuf et du lait de vache ont été détectées quelques heures après les repas dans le sang (FOUCARD et coll. 1975) (HUSBY et coll. 1985). WALKER et ISSELBAKER (1974) estiment qu'environ 1/1000 des protéines intactes parviennent dans le sang portai.

La perméabilité du grêle est en partie contrôlée par des peptides régulateurs, les uns synthétisés par le système nerveux central ou périphérique, les autres issus de cellules endocrines disséminées dans le tube digestif et le pancréas (BROWN 1993).

2. À l'état pathologique

Un passage exagéré de protéines alimentaires est nécessaire pour expliquer :

* Les accidents d'atopie après consommation de lait ou d'œufs (PAGANELletcoll. 1979).

* L'intolérance au lait de vache chez l'adulte.

* L'intolérance au gluten chez l'adulte.

* Les migraines dues au lait, au blé, aux œufs, qui guérissent par suppression de l'aliment responsable.

Dans **beaucoup de maladies** étudiées dans cet ouvrage, une **augmentation de la perméabilité du grêle a été prouvée** chez la plupart ou la totalité des patients. Je développerai cette notion pour la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le diabète sucré insulino-dépendant, la néphropathie à IgA et la maladie de Crohn entre autres.

3. Méthodes de mesure de la perméabilité du grêle

On utilise des substances inertes, qui franchissent sans transformation et sans aide la muqueuse, puis sont éliminées dans les urines où l'on mesure leur débit, après charge orale (HERESBACH et coll. 1994) (BJARNASON et coll. 1995).

Les principaux produits utilisés sont :

* Lactulose/mannitol.

* Chrome 51/EDTA.

* L Rhamnose.

* Polyéthylène glycol.

* Technetium 99/EDTA.

4. Causes de l'hyperperméabilité

La voie transcellulaire est solide et rarement perturbée. Toutefois une **agression des entérocytes** peut provoquer la mort de certaines cellules, le raccourcissement et l'atrophie des villosités. Certes l'épithélium se reconstitue à partir des cryptes, mais les entérocytes jeunes sont pauvres en enzymes et moins efficaces.

La voie intercellulaire est beaucoup plus fragile. Le « talon d'Achille » de la muqueuse est constitué par **les jonctions reliant les entérocytes qui peuvent se distendre**.

Chez des sujets prédisposés par certains facteurs génétiques (enzymes, mucines), divers éléments peuvent déterminer une augmentation de la perméabilité :

a) *Certaines bactéries.*

Certains germes peuvent se multiplier excessivement, adhérer aux cellules épithéliales, léser plus ou moins gravement ces cellules, libérer des toxines, provoquer des lésions inflammatoires plus ou moins importantes (CERF 1993).

Parmi les **bactéries dangereuses**, citons staphylocoques, streptocoques, colibacilles, Klebsiella, Shigella, Yersinia, Salmonella, Campylobacter, Aeromonas, Clostridium. Deux bactéries vivant dans le mucus intestinal ont été découvertes : Helicobacter cinaëdi et Helicobacter fenneliae. Elles mériteraient des investigations plus poussées.

b) *Certains aliments.*

L'impact redoutable de **l'alimentation moderne** sera envisagé au chapitre suivant.

c) *Certains médicaments.*

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les **salicylés** et les **corticoides** exercent certains effets nocifs sur la paroi du grêle. Ils provoquent parfois une inflammation et plus rarement un ou plusieurs ulcères. Cependant ces lésions sont presque toujours **réversibles** à l'arrêt du médicament.

Plus dangereux sont à mon avis certains **antibiotiques**, surtout lorsqu'on administre plusieurs antibiotiques et que la cure est de longue durée. Ils entraînent chez certains individus un véritable délabrement de l'intestin grêle, en modifiant profondément la flore bactérienne et en altérant les cellules de la muqueuse. Ces perturbations sont parfois **durables** et ne se corrigent que lentement et difficilement.

d) *L'interféron γ*

ADAMS et coll. (1993) ont bien mis en évidence les effets de cette cytokine. La perméabilité intestinale normale se traduit par une résistance électrique transépithéliale supérieure à 1000 ohms par centimètre carré. Cette résistance est nettement abaissée après exposition à l'interféron γ .

L'interféron γ **se fixe sur des récepteurs membranaires au pôle basai des entérocytes**. Une exposition d'un jour à la cytokine entraîne une dimi-

nution de la résistance électrique pendant cinq jours, suivie d'un retour à la normale. L'interféron γ n'altère pas les entérocytes et ne modifie pas les passages transcellulaires. **Il distend les jonctions entre entérocytes**, ce qui augmente les passages intercellulaires.

Une autre cytokine, l'**interleukine 4** provoque les mêmes effets que l'interféron γ (COLGAN et coll. 1994).

e) *Autres ennemis du grêle*

Bien d'autres facteurs sont capables d'altérer les fonctions et la viabilité des entérocytes :

- * Les radicaux libres en excès.
- * Les pesticides.
- * Certains polluants.
- * Le tabac (probablement).
- * La radiothérapie (BERNARD et BOURHIS 2001).
- * La chimiothérapie (KEEFE et coll. 1997,2000).

5. Conséquences de l'hyperperméabilité

Des déchets bactériens et alimentaires en quantité excessive vont franchir la paroi du grêle et pénétrer dans la circulation générale. Ces macromolécules, en conjonction avec des facteurs génétiques de susceptibilité, vont être, à mon point de vue, responsables de nombreuses maladies.

6. Quelques mots sur le colon droit

Le colon droit est la partie initiale du colon qui va du sphincter iléocaecal à l'angle colique droit, où il se continue par le colon transverse.

Le colon droit abrite une flore bactérienne abondante et variée. Il s'agit classiquement de **bactéries anaérobies**, mais des **débris de bactéries aérobies**, en particulier des peptides, peuvent parvenir jusqu'au colon. Or il est aujourd'hui prouvé que la paroi du colon absorbe certaines substances issues du métabolisme de ces bactéries.

D'autre part, certains aliments échappent à la digestion par le grêle : amidon, polysaccharides, protéines. Ils peuvent être digérés dans le colon par les bactéries anaérobies. 5 à 10 % des **nutriments** seraient absorbés au niveau du colon.

Une hyperperméabilité au niveau du colon droit a donc probablement des conséquences fâcheuses.

7. Quelques mots sur les alvéoles pulmonaires

La muqueuse du grêle est immense, afin d'absorber une quantité maximale d'eau et de nutriments, et très mince, afin que les substances absorbées pénètrent rapidement dans le sang et la lymphe. **L'épithélium des alvéoles pulmonaires a des caractères analogues d'immensité et de minceur**, afin de permettre au sang de rejeter un maximum de gaz carbonique et de capter un maximum d'oxygène.

Quand l'épithélium des alvéoles se fragilise, il peut laisser entrer dans le sang des **molécules dangereuses** : fumée du tabac, microparticules de diesel, silice, divers polluants de l'air. L'hyperperméabilité pulmonaire joue

à mon avis un rôle important dans le développement de certaines maladies : **sarcoïdose, maladie de Churg et Strauss, sensibilité chimique multiple.** Je conseille aux patients atteints d'effectuer un séjour en montagne, en atmosphère peu ou pas polluée, avec parfois d'excellents résultats.

Cependant, le poumon est beaucoup plus rarement en cause que l'intestin grêle. **Pour une maladie qui « entre » par les poumons, 20 « entrent » par l'intestin grêle.**

CHAPITRE 6

ALIMENTATION ANCIENNE ET ALIMENTATION MODERNE

« L'homme préhistorique cuisant ses aliments est un mythe. »

Bruno COMBY.

« Sous prétexte de survie, on détruit l'humus, source irremplaçable de toute vie végétale et animale. »

Guy-Claude BURGER.

« L'humanité entrera dans l'ère biologique ou elle cessera d'être. »

H.P. RUSCH.

A. VARIATIONS DE L'ALIMENTATION AU COURS DES AGES

1. La préhistoire

Depuis que notre espèce s'est séparée des singes anthropoïdes, il y a environ cinq millions d'années, les précurseurs de l'homme (*homo habilis*, *homo erectus*) et l'*homo sapiens* lui-même ont consommé **le même type de nourriture**. Nos ancêtres étaient des nomades, **cueilleurs/chasseurs** (MENOZZI et coll. 1978), ce qui signifie qu'ils mangeaient de la viande, du poisson, des œufs, du miel, des céréales sauvages, des légumes sauvages et des fruits. Le seul lait qu'ils ingurgitaient était celui de leur mère et seulement pendant la petite enfance.

Le feu a été inventé, il y a environ 400 000 ans. Cependant, il n'existe aucune preuve que le feu ait servi à la cuisson des aliments avant une période récente qui remonte à 10 000 ans (BURGER 1988). Mieux même, l'analyse des matières fécales fossiles montre qu'au cours de l'ère mésolithique les humains mangeaient cru (COMBY 1989). On peut donc admettre que **la cuisson était peu ou pas utilisée**.

La répartition des calories était bien différente de celle observée de nos jours (EATON et KONNER 1985) :

* 33 % de protéines dont 75 % d'origine animale contre 11 % de protéines dont 62 % d'origine animale.

* 22 % de lipides dont 41 % d'origine animale contre 37 % de lipides dont 75 % d'origine animale.

* 45 % de glucides avec pratiquement pas de saccharose et de lactose contre 52 % de glucides dont 27 % de saccharose et 5 % de lactose.

En somme, les premiers hommes consommaient **trois fois plus de protéines** que nous, avec une plus forte proportion de protéines animales. Ils prenaient **nettement moins de lipides et surtout moins de graisses animales**, si bien que le rapport acides gras poly-insaturés/acides gras saturés se situait à 1,4 contre 0,25 actuellement. **La quantité de glucides était presque équivalente**, mais dépourvue des sucres industriels fournis par la canne à sucre, la betterave et les produits laitiers.

Ajoutons enfin que la nutrition originelle était riche en **calcium**, en **potassium**, mais pauvre en **sodium**. L'alcool était inconnu. **Les fibres** étaient copieuses, trois fois plus qu'aujourd'hui. Les vitamines étaient abondantes, en particulier la **vitamine C** en quantité quatre fois plus forte qu'au xx^e siècle.

2. La période néolithique

Le passage de la préhistoire à l'histoire, du mésolithique au néolithique, de l'état « sauvage » à la « civilisation » se caractérise essentiellement par un changement d'alimentation. Des **sédentaires agriculteurs-éleveurs** vont supplanter les nomades cueilleurs-chasseurs. Le phénomène a commencé, pour l'Ancien Monde il y a environ 9 000 ans en Asie Mineure (DENNELL 1986), pour le Nouveau Monde il y a environ 7 000 ans dans la région de Mexico (GAY 1987).

Prenons l'exemple de l'Europe. Les **premiers humains** qui ont occupé le territoire venaient d'Afrique. Quelques poignées d'homo erectus, puis sapiens ont formé des tribus ayant sans doute peu de communications entre elles, constituant des isolats, selon le langage des généticiens. En effet, les ressources nutritives relativement faibles dans le système cueillette/chasse avaient plusieurs conséquences :

- * Limitation de la taille des populations.
- * Nécessité d'une vaste surface pour la survie de chaque tribu.
- * Grandes distances entre les divers isolats.

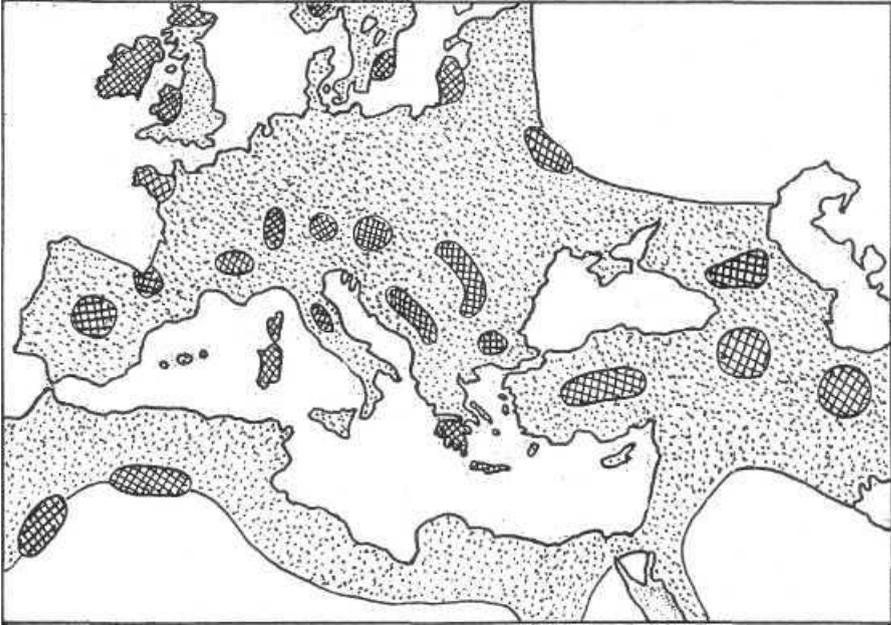
Lors de la **dernière glaciation**, il y a 20 000 ans, ces premiers Européens se sont repliés vers les régions plus chaudes du Sud. **Quand le froid a reculé**, il y a 15 000 ans, ils sont partis se répandre dans le reste de l'Europe. Parmi eux, un groupe particulièrement important était formé par les **Vascons**, qui s'étaient réfugiés au Pays Basque, comme le montrent des travaux récents fondés sur l'**ADN mitochondrial** (HAMEL et FORSTER 2002).

Il y a 9 000 ans, en Asie Mineure, des hommes se sont sédentarisés, car trois grands changements se sont produits :

- 1) La **domestication des céréales**, principalement le blé et l'orge.
- 2) L'élevage des vaches et des chèvres, fournissant des **laits animaux**.
- 3) La **cuisson** de nombreux aliments.

Ces agriculteurs/éleveurs disposaient de quantités de nourriture beaucoup plus importantes que les cueilleurs/chasseurs. Ceci leur a permis

Figure 18 - **PEUPEMENT DE L'EUROPE, DE L'ASIE MINEURE ET DE L'AFRIQUE DU NORD AU DÉBUT DU NÉOLITHIQUE**



Quadrillés = Régions où a été refoulée la première population européenne.
 Pointillés = Régions occupées par la seconde population européenne.
 Ce schéma est très approximatif.

d'augmenter rapidement et fortement leur population. Dès lors, par la seule force du nombre, ces Caucasoïdes ont progressé en moyenne d'un kilomètre par an (MENOZZI et coll. 1978) dans diverses directions, en particulier l'Europe. Ils ont ainsi **atteint la France, il y a 5 000 ans**. La première population a été refoulée dans les régions les plus inhospitalières : Pyrénées, Alpes, Cévennes, Bretagne (figure 18) avant d'adopter à son tour le mode de vie des envahisseurs. Les groupages HLA, effectués au cours de l'enquête « Provinces Françaises » distinguent nettement les **deux populations européennes successives** (CAMBON-THOMSEN et OHAYON 1986).

Cependant des **métissages** ont eu lieu entre anciens et nouveaux Européens et le **mode nutritionnel des derniers venus** a été adopté par tous.

3. L'époque moderne

Si l'on continue d'envisager le peuplement de la France, on peut séparer trois phases :

1) Une **période d'invasions successives** avec principalement les Romains, puis les Francs et les Burgondes, enfin les Vikings dans le Nord-Ouest du pays.

2) Une **période de stabilité** d'un millier d'années, du début du X^e siècle au début du XX^e siècle, avec peu d'immigration et même très peu de

mélanges entre les régions françaises. L'étude des registres paroissiaux montre que la plupart des gens se mariaient sur place ou dans un proche voisinage (BIRABEN 1986).

3) **Une période beaucoup plus mouvementée** depuis la Première Guerre mondiale et surtout la Seconde Guerre mondiale. Les Français voyagent souvent à l'intérieur comme à l'extérieur de leur pays. De nombreux immigrants d'origines variées pénètrent en France.

Les deux premières phases ne se sont pas accompagnées de modifications majeures sur le plan nutritionnel. Par contre **le XX^e siècle a vu se développer l'industrie agroalimentaire** qui a entraîné plusieurs changements. Les plus importants concernent :

* La préparation des **huiles**.

* L'introduction de divers produits dans l'organisme des animaux d'élevage et des plantes cultivées, constituant une véritable **pollution alimentaire**.

* L'emploi de méthodes pour accélérer et intensifier l'élevage et l'agriculture, débouchant souvent sur une **carence en vitamines et surtout en minéraux**.

4. Les six différences majeures

Si l'on récapitule **les grands changements** qui distinguent l'alimentation moderne de l'alimentation ancienne, ils sont **au nombre de six** :

- 1) La consommation de céréales domestiques.
- 2) La consommation de laits animaux et de leurs dérivés.
- 3) La cuisson de nombreuses substances.
- 4) La préparation des huiles.
- 5) La pollution alimentaire.
- 6) Le risque de carence en vitamines et en minéraux.

Nous envisagerons successivement ces six problèmes.

5. Alimentation et évolution

Pendant des millions d'années, les hommes ont consommé une nourriture naturelle, analogue à celle des animaux sauvages. D'après les **lois de Darwin**, les enzymes et les mucines digestives, les enzymes cellulaires étaient adaptées aux diverses substances ingérées.

L'alimentation moderne est riche en macromolécules nouvelles, pour lesquelles enzymes et mucines ne sont souvent pas adaptées. Nous avons vu au chapitre 4 que les enzymes ont une spécificité étroite, semblable à celle d'une clef qui n'entre que dans une seule serrure. Ces enzymes s'avéreront donc souvent incapables de métaboliser correctement beaucoup de molécules nouvelles. On peut distinguer deux types de situations :

* Pour certaines molécules, des enzymes nouvelles, créées par mutations génétiques seront un jour adaptées, après un temps variable souvent fort long, de l'ordre de plusieurs milliers d'années.

* Pour d'autres molécules, trop éloignées des molécules naturelles, il est vain d'espérer disposer un jour d'enzymes convenables. Je pense en particulier à certains isomères générés par la cuisson, comme les glucides L, correspondant à l'image en miroir des glucides D naturels.

La situation s'est aggravée au XX^e siècle. Autrefois chaque région avait une nourriture spéciale et les produits importés étaient rares. Une adaptation partielle s'était probablement créée. Aujourd'hui on assiste à une véritable **mondialisation du mode nutritionnel**, ce qui aggrave les inadaptations. Ceci explique peut-être que certaines maladies exceptionnelles au XIX^e siècle soient devenues fréquentes au xx^e siècle, par exemple les allergies et le Crohn.

Il est faux de croire que l'organisme humain est capable d'assimiler sans dangers n'importe quelle variété de nourriture. **L'adaptation sera très longue dans certains cas, impossible dans d'autres.** Il est donc logique de revenir à une nutrition originelle, la seule convenable pour nos enzymes et nos mucines.

B. LE PROBLÈME DES CÉRÉALES DOMESTIQUES

1. Définition des céréales

Le terme de « céréale » vient de Cérès, déesse romaine des moissons. On appelle céréales **les espèces végétales dont les grains servent, soit en entier, soit réduits en farine, à la nourriture des hommes et des animaux domestiques** (BONJEAN et PICARD 1990).

Sont considérés comme des céréales :

* Le blé et l'orge, originaires d'Europe, du Bassin Méditerranéen et du Moyen-Orient.

* Le seigle, l'avoine et le sarrasin.

* Le riz apparu en Asie et dans certaines régions d'Afrique.

* Le mil, le millet et le sorgho, venus d'Afrique.

* Le maïs, issu d'Amérique.

La plupart des céréales sont des **graminées**. Cependant le sarrasin ou blé noir n'est pas une graminée.

2. Importance des céréales dans l'alimentation

Les céréales contiennent en moyenne 10 % de protéines, peu de lipides, beaucoup de glucides, des sels minéraux et des vitamines (BONJEAN et PICARD 1990). Pendant la préhistoire, les cueilleurs/chasseurs consommaient déjà en fortes quantités des graines de graminées sauvages.

À l'heure actuelle, les céréales représentent **les deux tiers des calories et la moitié des protéines absorbées par les humains** (OLSON et FREY 1987). C'est dire l'énorme place qu'elles occupent. Il existe cependant des variations :

* Dans le type de céréales d'un pays à un autre. **En France, le blé vient en tête, suivi du riz, puis du maïs.** L'orge, le seigle, l'avoine n'ont qu'un rôle mineur.

* Dans la quantité de céréales par habitant d'un pays à un autre. La proportion de céréales dans la ration quotidienne est beaucoup plus importante dans les pays pauvres que dans les pays riches (DUPIN et LEYNAUD-ROUAUD 1992).

* Dans le temps pour un même pays. En France, en 1880, le pain constituait l'essentiel de l'apport calorique avec 600 grammes par jour et

par personne. Aujourd'hui le Français mange seulement 144 grammes de pain par jour (DUPIN et LEYNAUD-ROUAUD 1992).

3. Des céréales préhistoriques aux céréales modernes

Changements de structure des céréales

Depuis les débuts de l'agriculture, les céréales ont subi de nombreuses modifications dues à plusieurs causes :

a) *Une sélection initiale.*

Parmi les populations sauvages de graminées, l'homme a choisi pour les domestiquer des formes adaptées à la culture. C'est le cas en particulier des épis solides n'égrenant pas (BONJEAN et PICARD 1990).

b) *La sélection mas sale.*

Elle consiste à semer uniquement pour l'année suivante les grains provenant des plus beaux épis portés par les plus belles plantes. Or ces grains plus volumineux traduisent souvent la survenue de mutations génétiques, si bien que leurs protéines diffèrent de celles des grains ancestraux.

c) *Les hybridations.*

Elles sont largement utilisées, car elles engendrent souvent des plantes très vigoureuses et très productives.

d) *La transplantation dans un nouveau milieu.*

Une céréale venue d'Asie ou d'Amérique et cultivée en France va être confrontée à un environnement différent (sol, climat). Les pressions exercées par le milieu naturel vont sélectionner les variants les mieux adaptés.

Différences dans le mode de consommation

Le **grain** de céréale est entouré d'une enveloppe appelée **son**. Le son comprend une pellicule externe, le **péricarpe**, et une pellicule interne, la **couche haleurone**. Cette dernière contient des protéines peu différentes dans leur structure des protéines animales. Par contre les protéines trouvées dans le grain sont très différentes des protéines animales.

Les hommes préhistoriques mangeaient les **céréales sauvages crues et entières**. Ces céréales sauvages avaient une enveloppe extérieure supplémentaire, donc encore plus de cellulose. Aujourd'hui, le son est détaché du grain et donné aux animaux. L'homme ne consomme que le **grain**, ce qui signifie :

- * Beaucoup plus d'amidon.
- * Beaucoup moins de cellulose, avec perte de 90 % des fibres.
- * Beaucoup moins de protéines utiles.
- * Beaucoup moins de vitamines.
- * Beaucoup moins de phosphore et de magnésium.
- * 50 % en moins de calcium et de fer.

De plus le grain est **cuit**, ce qui change grandement la structure de ses constituants.

4. Le blé

Le blé est apparu, il y a environ 10 000 ans, dans le **croissant fertile** qui va de la Mésopotamie à l'Égypte en passant par la Palestine. **L'évolution phylogénique** qui a conduit au blé s'est déroulée de la façon suivante (JOURDRIER 1983) :

- * L'ancêtre du blé est **Triticum monococcum (petit épeautre ou engrain)** qui possède le génome AA avec 7 paires de chromosomes.

- * **Aegilops speltaïdes (herbe folle)** possède le génome BB avec 7 paires de chromosomes.

- * L'hybridation entre ces deux espèces donne presque toujours un hybride stérile AB diploïde. Mais dans de rares cas se forme **Triticum dicoccoïdes AABB tétraploïde**.

- * Des mutations et des recombinaisons ont conduit à **Triticum dicocum ou amidonnier**. Puis des sélections ont abouti à **Triticum turgidum** d'où sont tirés les **blés durs** cultivés, et principalement **Triticum durum** qui est donc tétraploïde, avec 14 paires de chromosomes. Le blé Kamut, que l'on fait souvent passer pour ancestral, est lui aussi transformé puisqu'il possède 14 paires de chromosomes.

- * **Aegilops squarrosa** possède le génome DD avec 7 paires de chromosomes.

- * L'hybridation entre **Triticum dicocum** et **Aegilops squarrosa** donne presque toujours un hybride stérile ABD triploïde. Mais dans de rares cas se forme **Triticum spelta AABDD hexaploïde**.

- * De **Triticum spelta** dérive **Triticum aestivum, le blé tendre ou froment**, qui est donc hexaploïde, avec 21 paires de chromosomes.

Les génomes AA, BB et DD ont de nombreuses ressemblances qui montrent qu'ils descendent d'un ancêtre commun. Les protéines codées par A, B et D offrent de nombreuses homologies. Cependant nous ignorons les conséquences totales de la **polyploïdie**. L'orge et le seigle ont 7 paires de chromosomes et sont diploïdes, ce qui suggère des ancêtres communs avec le blé. Le blé est très proche de l'orge, un peu moins du seigle, un peu moins encore de l'avoine. Il est très éloigné du riz, du maïs et des céréales africaines.

Le **blé dur** sert à la fabrication des pâtes et de la semoule. **Le blé tendre ou froment** sert à la fabrication du pain, des pizzas, des croissants, des gâteaux, des biscuits, des biscottes et de la farine de blé.

Le **pain**, qui est traditionnellement considéré comme l'aliment de base des Français, associe des grains **d'amidon**, qui gonflent lorsqu'ils sont chauffés en présence d'eau, et des **protéines**, dont certains vont former, lors du pétrissage un réseau nommé **gluten** (THIS 2001). Ces protéines insolubles appelées prolamines sont de deux types :

- * Les gliadines, composées d'une seule chaîne protidique.

- * Les gluténines, composées de plusieurs chaînes protidiques reliées par des ponts disulfure, les gluténines étant unies les unes aux autres par des liaisons dityrosine.

Le blé est **la céréale la plus cultivée dans le monde**. L'Europe et les États-Unis sont de grands producteurs, mais la Chine et l'Inde viennent en bon rang. Dans les pays consommateurs de riz ou de maïs, le blé a fait son entrée, essentiellement chez les habitants les plus riches.

5. Le riz

Le riz a une **double origine**, asiatique et africaine (ANGLADETTE 1966) :

* Le **riz asiatique** est apparu probablement en Inde. Il s'agit d'**Oryza sativa** (riz des marais) dont dérivent **Oryza montana** (riz des montagnes) et **Oryza glutinosa** (riz glutineux).

* Le **riz africain** provient du delta central du Niger. Il s'agit d'**Oryza glaberrima** (STEUD). Il est progressivement supplanté par le riz asiatique.

Le riz possède 12 paires de chromosomes. Il offre une particularité qui le distingue des autres céréales. Lorsqu'il est soumis à diverses manipulations par les agriculteurs, il se transforme pendant quelques générations, mais **a toujours tendance à revenir à son état sauvage initial** (HIGHAM 1989). Le riz moderne est donc à peu près semblable à son ancêtre préhistorique.

Le riz est **la céréale la plus cultivée dans le monde, après le blé**. Introduit en Occident par les armées d'Alexandre le Grand, puis par les Arabes et les Portugais, il a été transplanté dans certaines régions au climat tempéré chaud comme la vallée du Pô, la Camargue et une partie de l'Espagne. Nourriture de base des Asiatiques, le riz occupe une place de plus en plus importante dans nos pays.

6. Le maïs

Le maïs (*Zea mays*) est **d'origine américaine**. Les premiers maïs ont été plantés, il y a **7 000 ans** dans la région de **Mexico**. Plus tard, le maïs est retrouvé aux États-Unis, au Guatemala, au Pérou et en Bolivie (HALL et coll. 1979).

L'origine du maïs a été longtemps controversée. On sait aujourd'hui qu'il descend de la **téosinte** (MARTIENSSEN 1997), dont il se différencie par cinq mutations majeures et plusieurs mutations mineures. Il n'existe plus aujourd'hui de maïs sauvage. Les maïs modernes dérivent de **quatre variétés anciennes** :

- * *Amylacaeca* (Pérou et Bolivie).
- * *Indurata* (Guatemala).
- * *Indentata* (Mexico).
- * *Everta* (Mexico).

Il y a 7 000 ans, le maïs était une petite plante avec des épis longs de 2,5 cm et des grains de la dimension d'un grain de riz. À la suite de multiples sélections et hybridations, **le maïs actuel mesure 2 à 6 mètres**, a des épis longs de 7 cm et des grains de la grosseur d'un petit pois (GAY 1987).

Le maïs est surtout employé pour nourrir certains **animaux** d'élevage. Mais il est aussi consommé par **l'homme**, sous plusieurs formes : farine, flocons (corn flakes), grains expansés (pop corn), grains de maïs doux.

Le maïs est récolté en grandes quantités, presque autant que le riz. Initialement aliment de base des Amérindiens, il est devenu une céréale mondiale, car il pousse sur tous les continents, à toutes les altitudes, sous des climats extrêmement variés.

7. Les effets nocifs des céréales

Alors que **le riz semble peu ou pas dangereux, le blé** et à un degré moindre **le maïs** ont été mis en cause dans plusieurs maladies.

1) Dans la **polyarthrite rhumatoïde**, au cours d'une rémission obtenue par une période de jeûne, la réintroduction du blé réveille les arthrites dans 54 % des cas. Le maïs a le même effet dans 56 % des cas (DARLINGTON 1986).

2) La **sclérose en plaques** est plus fréquente chez les Anglo-Saxons et les Scandinaves qui sont de grands consommateurs de céréales (BESSON 1994a).

3) La **maladie coéliqua** et la **dermatite herpétiforme** sont la conséquence d'une réponse immunitaire contre un peptide commun à la gliadine du blé (GJERTSEN et coll. 1994), à la secaline du seigle et à l'hordeine de l'orge (LOGGINS et coll. 1996). L'exclusion de ces trois céréales permet la guérison.

4) Certaines **migraines** sont clairement liées à la prise d'aliments contenant du blé et disparaissent avec l'arrêt de ces produits (MONRO et coll. 1984).

5) Dans le **diabète sucré juvénile**, KOSTRABA et coll. (1993) attribuent une grande importance aux farines de céréales.

6) Dans les **dépansions nerveuses**, BURGER (1988) a maintes fois observé un rôle causal du blé.

7) Une étude conduite sur 45 populations a révélé une corrélation frappante entre la fréquence de la **schizophrénie** et la quantité de blé, d'orge et de seigle consommée par habitant (LORENTZ 1990).

8) La **maladie de Crohn** est souvent mise en rémission par la nutrition artificielle. La réintroduction de certains aliments peut déclencher une rechute. Parmi les substances les plus redoutables figurent le blé et le maïs (RIORDAN et coll. 1993).

9) Le **déclin des Amérindiens** au début du XVI^e siècle est classiquement attribué à plusieurs actions exercées par les envahisseurs venus d'Europe : massacres, transmission de l'alcoolisme et surtout transmission de maladies infectieuses. Mais pour LARSEN (2000), les Aztèques, les Mayas et les Incas ont été préalablement affaiblis par la consommation exagérée de maïs. Il a été démontré que ces Amérindiens sont passés, peu avant l'arrivée des Blancs, d'un régime alimentaire varié à une nourriture constituée à 90 % de maïs, ce qui a entraîné l'apparition d'arthrose, de caries dentaires et d'une moindre résistance aux infections.

Le danger provient de la structure de certaines protéines du blé et du maïs :

* Ou bien ces protéines ont connu tant de changements depuis la pré-histoire que **les enzymes et les mucines** de certains humains **n'y sont pas adaptées**.

* Ou bien ces protéines modifiées deviennent nuisibles après avoir subi de **nouvelles transformations dues à la cuisson**. Il faut en effet noter que **tous les produits céréaliers sont cuits** ou obtenus par des techniques se déroulant à température élevée.

Les protéines du riz, même altérées par la cuisson, sont beaucoup mieux tolérées.

C. LE PROBLÈME DES LAITS ANIMAUX

1. Historique des laits animaux

Pendant plusieurs millions d'années, les précurseurs de l'homme, puis l'homo sapiens lui-même ont absorbé un seul lait, celui de leur mère, et seulement pendant la petite enfance. **La domestication des espèces laitières a commencé, il y a environ 9 000 ans.** Les peuples pasteurs ont donc consommé le lait et ses dérivés (beurre, fromage, crème, yaourt) fournis par des **animaux variables selon les régions** : vache, chèvre, brebis, ânesse, jument, chamelle, dromadaire, bufflesse, yack, lama, renne (BOUDET 1993b).

En France, l'élevage remonte à 5 000 ans, mais le lait de vache a longtemps servi essentiellement à nourrir les jeunes veaux. Les enfants humains tétaient leur mère ou une nourrice. S'ils buvaient un lait animal, c'était surtout celui de chèvre ou celui de brebis. **La sélection des vaches laitières est relativement récente** et c'est seulement à partir du XIX^e siècle, et surtout **au cours des cinquante dernières années**, que le lait de vache a pris la place prépondérante qu'il occupe aujourd'hui dans la nutrition des enfants, mais aussi des adultes.

Les produits laitiers les plus répandus en France ont pour origine d'abord la vache, ensuite la chèvre, enfin la brebis. La production totale de lait de vache était en 1989 de 315 millions d'hectolitres pour la France, avec 8,6 % pour le lait, 45,3 % pour le beurre, 28,9 % pour les fromages et 8,6 % pour les crèmes et les autres dérivés. Le lait de chèvre et le lait de brebis se situaient respectivement à 2,2 millions et 1,4 million d'hectolitres, essentiellement convertis en fromages (VEYSSEIRE et LENOIR 1992).

2. Le lait de femme

Le lait de femme est le seul aliment réellement adapté aux besoins du nouveau-né et du jeune enfant. Ceci est une conséquence logique des lois de Darwin et des pressions de sélection exercées pendant des millions d'années.

Les besoins de l'enfant variant avec l'âge, il est remarquable de noter que **la composition du lait maternel se modifie dans le temps.** On distingue successivement :

- * Le colostrum, durant les cinq premiers jours du post-partum.
- * Le lait de transition, du 6^e au 15^e jour.
- * Le lait mature, du 16^e jour ou 15^e mois.

Ces trois variétés de lait offrent des différences au niveau des glucides, des lipides, des protéines, des minéraux, des oligo-éléments et des vitamines (ANDRÉ 1983).

Au cours de la tétée, la composition du lait évolue. En particulier, la teneur en lipides augmente afin de provoquer la satiété.

3. Comparaison entre lait de femme et lait de vache

Elle fait l'objet d'excellentes revues générales de BOUDET (1993a) (1993b) et d'ANDRÉ (1983). **Les deux types de lait présentent de nettes différences** qui sont détaillées sur le tableau II. Je commenterai les principales :

Tableau II - CARACTÈRE DU LAIT DE FEMME
PAR RAPPORT AU LAIT DE VACHE

Éléments spécifiques	Éléments plus abondants	Éléments plus rares
Gynolactoses	Lactose x 2	
	Lipides + 25 % Acide palmitique Acide oléique	Acide stéarique
Ac gamma linoléique	Acide linoléique Acide alpha linoléique x 8	
	Protéines du lactosérum Alphalactoglobuline	Caséïnes Betalactoglobuline
	Lactotransferrine Lysozyme IgA	IgG
Les protéines humaines ont une structure différente des protéines bovines. Les laits maternisés ne sont pas la solution.	Acides aminés libres Certaines enzymes	Sodium 1/3 Calcium 1/3 Phosphore 1/5 Magnésium 1/35 Manganèse 1/100
	Absorption optimale en particulier du fer et du calcium	
	Vitamine A x 5 Vitamine C x 5 Vitamine E x 5	Vitamine D 1/20 Acide folique 1/4 Vitamine K 1/2

a) *Glucides*

Le lait humain contient 7 % de lactose, quantité la plus forte observée chez les mammifères. Le lactose est formé par l'union d'une molécule de galactose à une molécule de glucose. Il possède plusieurs propriétés bénéfiques :

1) Il favorise **l'assimilation de plusieurs minéraux**.

2) Sa décomposition libère du **galactose**, un sucre indispensable pour le développement du système nerveux central et la fabrication de la **myéline**, qui recouvre les fibres nerveuses.

3) Il permet la prolifération de **lactobacilles**, qui provoquent une **acidification dans le grêle**, ce qui inhibe l'implantation de germes pathogènes et induit la présentation des minéraux sous une forme chlorure assimilable.

L'hydrolyse du lactose est effectuée par la **lactase**, enzyme située dans la bordure en brosse des entérocytes. La lactase se raréfie à mesure que les sujets avancent en âge et disparaît même complètement chez certains adultes. Ceci montre bien qu'au-delà de l'enfance, la lactase et par suite le lait ne sont pas physiologiques.

Parmi les multiples glucides que contient le lait humain, il faut mentionner les **gynolactoses**, qui ont probablement un rôle dans le développement du cerveau.

b) *Lipides*

Le lait de femme est particulièrement riche en triglycérides, cholestérol, **acide palmitique** (saturé C16) et **acide oléique** (mono-insaturé C18), bien adaptés aux besoins nutritionnels du nourrisson.

Un autre point majeur est l'abondance de certains acides gras poly-insaturés : **acide linoléique, acide alphalinoléique et acide gammalinoléique**. Tous interviennent dans la croissance et la myélinisation du système nerveux central.

c) *Protéines*

Le lait de femme est caractérisé par sa relative pauvreté en caséines, en bêtalactoglobuline et en IgG. Par contre, il est bien nanti en :

- * **Alphalactalbumine**, qui est nécessaire pour la synthèse du lactose.
- * **Lactotransferrine** qui sert au transport du fer et du zinc dans l'intestin.
- * En **IgA sécrétoires**, qui vont tapisser la muqueuse intestinale du jeune enfant et s'opposer à la pénétration dans le sang des bactéries et des virus.

* Lysozyme, actif contre certaines bactéries.

D'autre part, les protéines bovines ont une structure primaire différente des protéines humaines, avec des régions où les acides aminés ne sont pas les mêmes. Ainsi certaines protéines bovines résistent-elles, au moins en partie, à la digestion par les enzymes et la flore bactérienne des humains, toutes deux mal adaptées. Le grêle du nourrisson, fragile et immature, laisse souvent passer dans le sang ces macromolécules non dégradées. C'est pourquoi on observe souvent dans la petite enfance :

- * Des signes cliniques d'intolérance au lait de vache.
- * Des anticorps dirigés contre diverses protéines bovines.

d) *Minéraux et oligo-éléments*

Malgré les doses **relativement faibles** de minéraux et d'oligo-éléments dans le lait maternel, le bébé ne souffre d'aucune carence, car les liaisons entre ces minéraux et d'autres substances, en particulier les caséines, autorisent une **absorption optimale**.

Le lait de vache contient beaucoup de fer et de calcium, mais ceux-ci sont mal absorbés par la muqueuse intestinale de l'enfant. Si bien que ce dernier peut souffrir d'une carence en fer ou en calcium a priori paradoxale (LAROUCHE-WALTER 1997).

e) *Vitamines*

Le lait de femme apporte au nourrisson les diverses vitamines qui lui sont nécessaires, dans une **répartition harmonieuse**, bien différente de celle trouvée dans le lait de vache, qui est elle aussi idéale, mais pour un veau.

f) *Facteurs de croissance*

Le lait de vache contient un assortiment de facteurs de croissance, destinés à faire prendre au veau plus de cent kilos en un an. **Ces informations sont donc inadaptées pour l'homme** (LAROUCHE-WALTER 1997).

Entre 1950 et 2000, chez les Français, **la taille moyenne s'est élevée d'environ 10 cm et le poids moyen s'est accru d'environ 10 kilos**. La forte augmentation de la consommation des produits laitiers n'est sans doute pas étrangère à ce phénomène. Les facteurs de croissance inclus dans le lait de vache exercent à mon avis une action partielle sur les cellules humaines.

g) *Quelques réflexions de bon sens*

* Les lois de Darwin nous suggèrent que le **lait de femme** est fort bien adapté aux besoins du **jeune enfant**, alors que le **lait de vache**, fort bien adapté aux besoins du **jeune veau**, ne convient pas pour l'homme. Les quatre estomacs du veau disposent d'un arsenal enzymatique autre que celui de l'unique estomac humain. D'autres divergences existent pour les enzymes biliaires, pancréatiques et intestinales.

* Comme le dit BURGER (1988), le lait de vache permet au veau de fabriquer rapidement beaucoup d'os, mais peu de cervelle. L'homme au contraire s'accommode d'une **croissance osseuse lente**, mais doit développer un **cerveau volumineux et complexe**. Il n'est donc pas tellement surprenant que le **QI des enfants** nourris au lait maternel soit en moyenne plus élevé que celui des enfants nourris au lait de vache. ANDERSON et coll. (1999), dans une synthèse de 11 enquêtes rassemblant plus de 15 000 enfants de race blanche, rapportent une différence de 5,32 points, ce qui est statistiquement significatif.

* La plupart des Occidentaux, après avoir consommé des laits animaux pendant leur enfance, continuent à absorber de multiples produits laitiers **durant toute leur vie**. C'est là une situation artificielle, bizarre, créée par l'homme et **jamais rencontrée dans la nature**. Il n'est pas étonnant qu'elle puisse avoir des **conséquences néfastes**.

4. **Les laits maternisés**

Certains spécialistes ont proposé d'apporter des **modifications au lait de vache**, afin qu'il ressemble davantage au lait humain. Ainsi ont été préparés les **laits maternisés**. On change les proportions de certaines protéines, on supprime certains glucides remplacés par du lactose, on ajoute certains acides gras poly-insaturés, on rajuste le taux de diverses vitamines et des divers minéraux.

Ces laits maternisés offrent quelques ressemblances avec le lait de femme. Malheureusement, **il persiste des différences majeures** :

* Certaines substances propres au lait humain manquent, comme les gynolactoses, les IgA, la lipase.

* La bêta-lactoglobuline n'est pas supprimée.

* Surtout le principal problème demeure : des protéines bovines sont introduites dans un tube digestif programmé pour traiter des protéines humaines.

Comme je l'écrivais, au début de cet ouvrage, la plupart des nutritionnistes ont une vision essentiellement quantitative. Ils se préoccupent des calories, de l'équilibre glucides/lipides/protides, des doses de minéraux et de vitamines. Ils croient que les protéines du lait de vache sont aussi profitables que les protéines du lait humain. Ce n'est pas mon opinion et je considère que **la structure des molécules est l'élément capital**. Il faut adopter en diététique une vision qualitative. Par suite, les laits maternisés, malgré l'effort sympathique qu'ils représentent, ne me semblent pas valables.

5. Les effets nocifs du lait de vache

Certains enfants et certains adultes développent une **intolérance au lait de vache**, marquée par des troubles digestifs aigus à chaque ingestion du produit. De tels individus peuvent être considérés comme chanceux, car ils s'arrêtent de consommer un aliment dont la prise chronique peut avoir des conséquences néfastes.

Si l'on explore la littérature, on constate que le lait de vache et ses dérivés ont été incriminés dans diverses maladies :

1) Dans la **polyarthrite rhumatoïde**, l'arrêt des produits laitiers provoque une rémission des arthrites, leur réintroduction est suivie d'une reprise des arthrites, chez un pourcentage non négligeable de patients (DARLINGTON 1986).

2) Dans le **diabète sucré juvénile** d'installation récente, KARJALAINEN et coll. (1992) observent constamment un titre élevé d'anticorps anti-albumine bovine et attribuent à ces anticorps un rôle dans la genèse des lésions du pancréas endocrine.

3) Dans la **sclérose en plaques**, KOUSMINE (1980) et SWANK (1991) ont obtenu de remarquables blocages de l'évolution en demandant à ses malades de supprimer de leur alimentation les graisses saturées d'origine animale, parmi lesquelles lait et dérivés, et de les remplacer par des graisses insaturées d'origine végétale.

4) Au cours de la **néphropathie à IgA**, SATO et coll. (1988) ont mis en évidence des molécules antigéniques issues du lait dans les complexes immuns déposés au niveau des glomérules rénaux.

5) Certaines **migraines** sont clairement provoquées par la prise de produits laitiers et cessent lorsque ceux-ci sont exclus (MONRO et coll. 1984).

6) La **maladie de Crohn** est nettement plus répandue chez les Anglo-Saxons et les Scandinaves que chez les Latins. Ceci a été rapproché de la consommation de lait bien plus grande chez les premiers que chez les seconds.

7) En France, les accidents cardio-vasculaires sont plus fréquents, la **durée moyenne de vie** est plus courte chez les **Nordistes** que chez les **Sudistes**. Ceci est attribué en grande partie à l'emploi du beurre pour les premiers et à l'emploi de l'huile, en particulier l'huile d'olive pour les seconds.

8) BEAUDRY et coll. (1996), réunissant les résultats de plusieurs enquêtes, constatent que les enfants allaités par leur mère **ont beaucoup moins d'infections** que celles-ci soient gastro-intestinales, respiratoires ou ORL, que les autres enfants.

9) DAVIS (2001), après une revue étendue de la littérature, observe que l'allaitement maternel **diminue la fréquence de certaines maladies chro-**

niques au cours de l'enfance et de l'adolescence : diabète sucré de type 1, maladie coéliqua, maladies inflammatoires de l'intestin, cancer.

D. LE PROBLEME DE LA CUISSON

1. Buts et méthodes de la cuisson

La cuisson est le traitement des aliments par la chaleur.

Le chauffage des aliments est mis en œuvre pour **plusieurs buts** dont les principaux sont :

- * Donner une texture, un goût, un arôme appréciés des consommateurs.
- * Assurer la conservation.
- * Favoriser la digestibilité.
- * Détruire les micro-organismes.

Diverses méthodes de cuisson sont possibles (JOYEUX 1994) :

- * Blanchiment.
- * Pasteurisation.
- * Stérilisation.
- * Dans l'eau avec une casserole (bouillie), ce qui correspond à 100 °C.
- * Dans l'huile avec une poêle (friture), se situant entre 150 et 190 °C.
- * Sur un feu de bois ou de charbon avec une broche ou un gril (grillade), atteignant entre 300 et 500 °C.
- * Dans un four classique, entre 100 et 275 °C.
- * Dans un four à micro-ondes.
- * Au contact d'une surface chaude.
- * À la vapeur dans une cocotte minute.
- * À la vapeur douce dans un autocuiseur ne dépassant pas 100 °C.
- * À l'étouffée, sans liquide, au-dessous de 100 °C, dans un récipient fermé par un couvercle.

Dans tous les cas, l'élévation thermique est obtenue par **agitation des molécules** de l'aliment, du milieu qui l'entoure et de l'ustensile qui le contient.

2. Conséquences visibles de la cuisson

La cuisson **transforme de façon évidente l'aspect** des aliments et les changements sont d'autant plus nets que la hausse de température est élevée et prolongée. Ainsi :

- * Les légumes et les fruits sont considérablement ramollis.
- * L'œuf qui était liquide devient solide.
- * Le maigre du bifteck initialement rouge tend à noircir et le gras initialement blanc tend à jaunir.
- * Une dessiccation progressive se produit.

Le **goût** de l'aliment est plus ou moins modifié, ainsi que son **odeur**, avec parfois l'arôme caractéristique du grillé. Le simple témoignage de nos sens montre bien que le produit cuit diffère beaucoup du produit cru. Cette impression est largement confirmée par les analyses chimiques.

3. Conséquences chimiques de la cuisson

Lors de la cuisson, sous l'effet de l'agitation thermique, **les molécules se choquent, se cassent et s'accrochent au hasard à d'autres structures**

pour former de nouvelles combinaisons très complexes dont certaines n'existent pas dans la nature. Ce point essentiel a été souligné à juste titre par BURGER (1988) et par COMBY (1989).

Les sucres se polymérisent, les huiles s'oxydent, se polymérisent, se cyclisent d'autant plus aisément qu'elles sont insaturées. C'est pourquoi il vaut **mieux éviter de chauffer les huiles** de tournesol, de maïs, de colza **riches en acides gras insaturés**. Les dégâts sont moins graves avec l'huile d'arachide, qui ne contient que 30 % d'acides gras insaturés (MENDY 1986).

Des **isomères** peuvent se former :

- * Oses de type L à partir des oses de type D.
- * Acides aminés de type D à partir des acides aminés de type L.
- * Acides gras trans à partir des acides gras cis.

Or comme nous l'expliquerons au chapitre 15, **nos enzymes n'agissent que sur la substance originelle, naturelle, et non sur l'isomère**. On peut comparer l'enzyme à une main droite qui entre très bien dans un gant droit (substance naturelle), mais non dans un gant gauche (isomère image en miroir de la substance naturelle). Le devenir des isomères, lorsqu'ils ont franchi la barrière intestinale, reste inconnu. Au mieux, ils sont inutilisables. Au pis, ils sont dangereux et c'est probablement parfois le cas. Au chapitre sur le problème des huiles, nous reviendrons sur la nocivité des acides gras trans.

Comme l'observe BURGER (1988), **il suffit souvent d'une petite différence par rapport à la molécule normale pour obtenir une molécule que l'organisme est incapable de traiter**. Ainsi, le 2-désoxyglucose est très proche du glucose, mais il lui manque un atome d'hydrogène lié au deuxième carbone. Le 2-désoxyglucose est transporté et absorbé par les mêmes systèmes que le glucose, mais arrivé dans les cellules il ne peut être transformé et va s'accumuler.

La chaleur a un impact particulièrement net sur les **protéines**, dont les conséquences ont été fort bien analysées par CUQ et LORIENT (1992).

1) *Modification de la structure spatiale*

Aucune liaison covalente n'est rompue et **la structure primaire n'est pas affectée**. Mais des liaisons hydrogènes sont rompues et des liaisons hydrophobes intramoléculaires sont renforcées, ce qui entraîne un **changement de la structure spatiale**.

2) *Modification des chaînes latérales des résidus d'acides aminés*

* **Le tryptophane** engendre des **dérivés carboliniques**, les carbolines *a*, *b* et *y*. Or la *y* carboline, potentialisée par la *b* carboline est un **puissant agent cancérigène potentiel**. Le pouvoir mutagène de Trp-P1 et Trp-P2, contenus dans la *y* carboline, mesuré par le test Ames-Salmonella est très élevé : 104 000 et 39 000 révertants par microgramme. Ce sont des chiffres record, bien supérieurs à ceux enregistrés avec les autres substances cancérigènes connues.

* **L'acide glutamique** donne lui aussi naissance à des **dérivés cancérigènes potentiels**. Les carbolines Glu-P1 et Glu-P2 ont un pouvoir mutagène de 49 000 et 1 900 révertants par microgramme.

* La lysine, l'ornithine, la phénylalanine génèrent aussi des carbolines, respectivement Lys-P1, Orn-P1 et Phe-P1.

3) *Interactions entre plusieurs protéines*

Qui seront réunies par des ponts covalents.

4) *Interactions entre protéines et glucides réducteurs*

Ce sont les fameuses **réactions de Maillard**, mises en évidence par ce chimiste dès 1916 et qui ont donné lieu à de nombreux travaux. Elles se produisent **entre le groupement amine des protéines et le groupement carbonyle des sucres**. Elles se déroulent en trois étapes, aboutissant à la formation de substances de plus en plus complexes :

* Lors de la première étape se forment des **aldosamines** (réarrangement de Heyns) et des **cétosamines** (réarrangement d'Amadori) substances peu ou pas colorés.

* Lors de la seconde étape, les composés de Heyns et d'Amadori se transforment en **prémélanoïdines** colorées, à l'origine de l'odeur de « grillé ».

* Lors de la troisième étape se constituent des polymères bruns qui sont les **mélanoïdines**.

Les molécules de Maillard sont volumineuses et de plus en plus difficiles à métaboliser, à mesure qu'elles se complexifient. **Les plus coriaces sont pratiquement incassables**. Elles sont insolubles dans l'eau et résistantes aux enzymes protéolytiques. Même l'eau de Javel et les détergents ne peuvent les briser. On peut se poser la question inquiétante du devenir de ces grosses molécules, lorsqu'elles ont traversé la barrière intestinale. Deux destins sont à mon avis possibles :

* Ou bien **elles s'accumulent**, sinon dans les cellules, du moins dans le milieu extra-cellulaire, ce qui peut déboucher sur une **pathologie d'encrassage**

* Ou bien **elles sont captées par les macrophages** (DRIEU-GERVOIS 1994), qui vont selon moi les transporter entière jusqu'à un émonctoire pour s'en débarrasser, ce qui peut aboutir à une **pathologie d'élimination**.

4. Les effets nocifs de la cuisson

Il faut retenir essentiellement que **la cuisson engendre un grand nombre de molécules complexes, n'existant pas à l'état naturel, dont les propriétés et le destin sont inconnus**. BURGER (1988) a raison d'insister sur cette notion capitale.

Il a été démontré que **certaines substances issues de la cuisson sont toxiques ou cancérigènes**. Alors que les pesticides et les colorants préoccupent beaucoup les consommateurs, DANG (1990) estime à juste titre qu'ils contiennent beaucoup moins de composés mutagènes que les aliments cuits. Les transformations de deux acides aminés essentiels, comme le tryptophane et l'acide glutamique, en sont des exemples édifiants.

Les effets dangereux de la cuisson peuvent être mis en évidence, soit directement, soit indirectement en constatant les actions bénéfiques de certains aliments crus.

a) *Arguments directs*

J'en citerai quatre :

1) Au cours de la phase de **digestion** d'un repas contenant des **produits cuits**, on observe une **leucocytose**, qui n'apparaît pas après la prise de produits crus. Ceci suggère que des macromolécules ont traversé la paroi intestinale et ont suscité une réponse immunitaire.

2) Les **graisses animales cuites**, essentiellement viandes et produits laitiers, favorisent la survenue du **cancer du sein** et du **cancer du colon**. Je reviendrai sur ce point au chapitre des maladies malignes.

3) Certaines populations anglo-saxonnes et Scandinaves, grandes consommatrices de certains aliments cuits : blé, maïs, lait et graisses animales paient aussi un lourd tribut à l'**obésité**, au **diabète de la maturité** et aux **maladies cardio-vasculaires**.

4) Certaines **molécules de Maillard**, incassables par nos enzymes, sont absentes chez le nourrisson et présentes en quantité relativement abondantes chez le vieillard. Elles pourraient participer au **vieillesse vasculaire et cérébral prématuré**, aux **démences séniles**, souvent observées à notre époque.

b) *Arguments indirects*

Je les puiserai chez les mammifères et chez les hommes.

1) Les expériences réalisées par POTTENGER (décrites en détail par COMBY 1989) sur 900 chats étudiés pendant 10 ans sont très instructives. Ce médecin pratiquait des surrénalectomies, suivies d'administration d'hormones surrénales. Ayant été amené accidentellement à nourrir certains animaux de viande crue, alors que les autres chats étaient nourris de viande cuite, il a fait plusieurs constatations, vérifiées ensuite à plusieurs reprises. **Les chats qui mangent la viande crue :**

- * Résistent mieux à l'intervention chirurgicale.
- * Ont beaucoup moins de maladies infectieuses, inflammatoires et allergiques.
- * Sont beaucoup moins irritables.
- * Engendrent des chatons plus vigoureux que leurs mères allaitent sans difficulté.

De plus, la dégénérescence des chats qui mangent la viande cuite s'aggrave au fil des générations.

2) Le **chimpanzé** est très proche de l'homme sur le plan de l'évolution phylogénique et possède 99,3 % de gènes analogues aux nôtres. Pourtant ce primate ne **mange à l'état sauvage que des aliments crus**. Lorsqu'il est captif dans un laboratoire ou dans un zoo, il **tolère fort mal des produits cuits** et reçoit de façon exclusive ou quasi exclusive des produits crus (COMBY 1989).

3) Bien que nous soyons au XX^e siècle, certaines populations vivent encore ou vivaient tout récemment comme à l'âge de pierre. Elles constituent donc des modèles intéressants :

- * Les **Esquimaux**, ne disposant pas de bois pour faire du feu, ont longtemps tiré leurs principales ressources du poisson et du renne sous forme crue. Malgré les fortes doses de graisses animales amenées par ce régime,

ils sont dix fois moins souvent que les Européens et les Américains atteints de maladies cardio-vasculaires.

* Les **Pygmées** ingurgitent quotidiennement, sans inconvénients pour leur santé, des quantités de viande effarantes aux yeux des Occidentaux. Toutefois cette viande est quasiment crue.

5. Conséquences pratiques

Il est toujours préférable de manger des aliments crus plutôt que cuits. Si cependant, on souhaite utiliser la cuisson, il faut tenir compte d'un fait essentiel. **Les modifications induites par la chaleur sont d'autant plus importantes que la température est haute et que le temps d'exposition est long.** La frontière au-dessus de laquelle les aliments subissent des transformations importantes se situe autour de 110 °C.

Les céréales et les viandes sont cuites à température élevée. Les légumes verts et les légumes secs sont souvent cuits à température modérée. C'est une des raisons principales pour lesquelles les premières sont plus néfastes que les secondes.

Pour choisir une méthode de cuisson, mon avis rejoint ceux de l'école de KOUSMINE (1989) et de JOYEUX (1994) :

* Il faut éviter les grillades et les fritures qui se situent entre 300 et 700 °C.

* Il faut éviter le four classique qui atteint 300 °C.

* Il faut éviter la cocotte minute qui parvient jusqu'à 140 °C.

* Il convient **d'opter pour la cuisson à l'étouffée ou la cuisson à la vapeur douce.**

Le four à micro-ondes élève la température pendant un temps très court autour de 75 °C, bien au-dessous de la frontière des 110 °C. À priori, il semble donc inoffensif. Cependant cet appareil possède plusieurs propriétés inquiétantes (DEBRY 1992) :

* Il provoque un changement d'orientation des molécules d'eau, 2,45 milliards de fois par seconde. Nul ne connaît les conséquences de ce phénomène.

* En cas de fuite, il émet des radiations non ionisantes aux effets délétères pour l'organisme humain.

* Il transforme certains acides aminés L en acides aminés D. C'est le cas de la proline et de l'hydroxyproline qui échappent alors à l'action de nos enzymes.

* Il induit dans plus de 90 % des aliments de fortes perturbations détectées par la méthode des cristallisations sensibles.

Les produits chauffés au four à micro-ondes subissent donc des modifications de structure subtiles, mais probablement redoutables.

Une expérience menée par Henri JOYEUX est en faveur de cette hypothèse. Trois lots de souris sont nourris avec les mêmes aliments préparés de façon différente :

* Pour le premier lot, chauffage au four à micro-ondes,

* Pour le second lot, cuisson à la cocotte minute.

* Pour le troisième lot, état cru ou cuisson à la vapeur douce.

Les souris du premier lot ont refusé la nourriture pendant plusieurs jours puis, poussées par la faim, ont fini par manger. Des cellules cancéreuses ont

alors été inoculées à tous les rongeurs. Le pourcentage d'animaux développant le cancer a été de 100 % pour le premier lot, 50 % pour le second lot et 0 % pour le troisième lot. **Mieux vaut donc ne pas se servir du four à micro-ondes.**

E. LA PRÉPARATION DES HUILES

Les dangers liés aux méthodes actuelles utilisées pour la préparation industrielle des huiles végétales ont été depuis longtemps dénoncés par KOUSMINE (1980) et par son élève BONDIL (1989).

Autrefois les huiles étaient extraites des plantes par première pression à froid, par des procédés mécaniques, à une température le plus souvent voisine de 30 °C. Ces huiles contenaient les acides gras essentiels, en particulier l'acide linoléique et l'acide alpha linoléique que l'on réunit parfois sous le nom de vitamine F, sous leur forme normale cis. Cependant le rendement n'était que de 30 %.

En raison de la pénurie alimentaire des **années 1939 à 1945**, les industriels ont cherché à augmenter ce rendement. Ils y sont parvenus par **l'extraction à chaud**, sur de la vapeur d'eau entre 160 et 200 °C. 70 % des corps gras sont recueillis. Mais il se forme une proportion plus ou moins importante **d'acides gras trans**. D'autre part l'huile est impropre à la consommation. Elle doit subir plusieurs manipulations : raffinage, décoloration, désodorisation, hydrogénation, qui vont entraîner **d'autres modifications plus ou moins nocives**.

Quelques décennies plus tard, la crise de l'énergie a conduit à tenter d'abaisser les coûts de fabrication. De plus, le risque lié aux acides gras trans a été admis et la législation est devenue très stricte, exigeant l'absence quasi totale de ces acides gras (DRIEU 1991). On s'est alors orienté vers l'emploi de **solvants chimiques volatils**, comme l'hexane. Le pressage à froid récupère 100 % des corps gras. On chauffe ensuite à 30 °C pour épurer le solvant. Cette épuration n'est jamais totale et **il reste toujours de faibles quantités du solvant** plus ou moins toxique. Suivent des **raffinages multiples** visant à décolorer, désodoriser, démuçiler et hydrogéner, aux conséquences plus ou moins néfastes.

Les méthodes anciennes fournissaient des « **huiles vivantes** », fragiles, instables à l'air, à la lumière et à la chaleur, qu'il faut protéger dans des bouteilles foncées ou des containers métalliques et conserver au réfrigérateur une fois entamées. Les méthodes modernes fournissent des « **huiles mortes** » (BONDIL 1989).

Certes les **huiles modernes** ne contiennent pas d'acides gras trans. Mais quand un utilisateur chauffe cette huile dans une poêle à 200 °C, deux situations se présentent :

* Ou bien l'huile est très pauvre ou dépourvue en acides gras poly-insaturés. Il ne se formera pas de composés trans, mais il y aura une **carence en acides gras polyinsaturés cis**, dont le rôle essentiel est défini au chapitre 16. Ce déficit va affecter le fonctionnement des membranes cellulaires et déséquilibrer le métabolisme des prostaglandines.

* Ou bien l'huile est riche en acide gras poly-insaturés et il se formera

une certaine proportion de **composés trans**. Ceux-ci ont certainement de multiples effets nocifs. MANN (1994) les incrimine dans **certaines pathologies** fréquentes chez les Américains : l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose, l'obésité et la résistance à l'insuline au cours du diabète. Plusieurs équipes ont confirmé en 1995 que les acides gras trans favorisaient les accidents coronariens (ASCHERIO et WILLETT 1995).

Ces considérations ont conduit KOUSMINE (1983) et BONDIL (1989) à proposer le remplacement des huiles industrielles par des **huiles vierges** consommées crues. Une huile vierge doit remplir **plusieurs critères** (DRIEU 1991) :

- * Extraction uniquement par des procédés mécaniques.
- * Clarification seulement par des moyens physiques ou mécaniques.
- * Aucun traitement chimique, aucun raffinage.
- * Absence d'insecticides et de pesticides.

Il existe aujourd'hui d'excellentes techniques pour **détecter les fraudes** dans la fabrication des huiles vierges (DRIEU 1991).

L'emploi exclusif d'huiles de qualité est utile dans le traitement des maladies auto-immunes. KOUSMINE (1983) et SWANK (1991) l'ont bien montré dans le cadre de la **sclérose en plaques**.

La préparation des margarines (GRUAZ 1994) est plus longue et plus compliquée que celle des huiles, avec des traitements chimiques et parfois des chauffages. Elles me paraissent dangereuses, au même titre que les huiles industrielles.

F. LA POLLUTION ALIMENTAIRE

Depuis quelques décennies, la plupart des aliments que nous consommons ne se présentent plus sous leur aspect normal. Ils ont subi **diverses modifications** liées à :

- * L'adjonction d'additifs (tableau III).
- * L'adjonction de produits administrés aux animaux et aux végétaux (tableau III).
- * L'irradiation, dans certains cas.

Pour lutter contre cette dérive, le **recours aux aliments biologiques** est la meilleure arme. Nous envisagerons successivement tous ces sujets :

1. Les additifs alimentaires

Ils ont été recensés par CHAMBOLLE (1992) et sont **extrêmement variés**. Les plus employés sont les **colorants**, les **conservateurs** et les **antioxygènes**, en second lieu les émulsifiants, les épaississants, les gélifiants et les stabilisants.

Ces additifs sont souvent accusés de tous les maux et il est vrai **qu'on ne connaît pas complètement leur action à long terme**. Cependant ils sont probablement beaucoup moins dangereux que certaines espèces chimiques nouvelles créées par la cuisson, sur le plan cancérigène comme l'a constaté DANG (1990) et sur bien d'autres plans également.

Tableau III - LA POLLUTION ALIMENTAIRE

1. Additifs alimentaires (Chambolle, 1992)

Colorants	Édulcorants
Conservateurs	Poudres à laver
Antioxygènes	Antimoussants
Émulsifiants	Agents d'enrobage
Sels de fonte	Traitement de la farine
Épaississants	Affermissants
Gélifiants	Humectants
Stabilisants	Séquestrants
Exhausteurs de goût	Enzymes
Acidifiants	Agent de charge
Correcteurs d'acidité	Gaz propulseurs
Antiagglomérants	Gaz d'emballage
Amidon modifié	

2. Produits administrés aux animaux et aux végétaux

Hormones	Pesticides
Antibiotiques	Herbicides
Tranquillisants	Engrais
Médicaments divers	

3. Irradiation de certains aliments

En effet, les additifs, même s'ils sont fort nombreux, sont **bien répertoriés**. Des expériences ont été mises en évidence en laboratoire et sur les animaux pour **vérifier leur innocuité**. Des lois ont été promulguées pour **limiter leur utilisation** aux cas où ils sont « nécessaires » et pour **limiter la dose** au minimum.

2. Les produits administrés aux animaux et aux végétaux

L'élevage et l'agriculture sont dominés à notre époque par la notion de **rendement**, que l'on justifie par la nécessité de nourrir une population sans cesse croissante. Le nombre d'humains qui était de 2 milliards, il y a 70 ans, a franchi aujourd'hui la barre des 6 milliards. Il serait plus logique de diminuer le nombre des naissances et de conserver une alimentation de qualité. Malheureusement c'est l'inverse qui se passe.

Au nom du sacro-saint rendement, les volailles et les animaux de boucherie reçoivent trop souvent :

- * Des **hormones**, qui les font grossir.
- * Des **antibiotiques**, qui accélèrent leur croissance de 3 à 7 %. En France, les animaux absorbent quatre fois plus d'antibiotiques que les humains (!)
- * Des **tranquillisants**, administrés avant l'abattage pour diminuer le stress qui fait noircir la viande et altère son goût.
- * Des médicaments, dont beaucoup sont des molécules de synthèse n'existant pas dans la nature.

Les végétaux sont traités par les **pesticides** et les **engrais**, les mauvaises herbes sont éliminées par les herbicides. Ces mesures ont quintuplé la production des céréales qui est passée de 16 quintaux par hectare en 1985 à 80 quintaux par hectare en 1994. Mais l'on ne s'est guère préoccupé du devenir des diverses substances utilisées.

Ces **pratiques néfastes** sont théoriquement limitées par des lois. Mais celles-ci sont-elles vraiment applicables ?

* Il est plus malaisé de contrôler les actes de certains éleveurs et de certains agriculteurs que de doser un colorant ou un conservateur dans un aliment donné.

* Les produits employés sont extrêmement variés. Les médicaments et les pesticides se comptent par milliers. Les quantités de pesticides répandus un peu partout dans le monde sont colossales (BOUGUERRA 1995).

D'autres effets défavorables ont été constatés (BONDIL 1989), tels que **la chélation de certaines vitamines et oligo-éléments** dont le taux diminue dans les légumes et dans les fruits. **La pollution des eaux par les nitrates** est fréquemment constatée. J'ai parlé de ce problème au chapitre 3.

3. L'irradiation des aliments

Cette technique également appelée «**ionisation y**», qui est utilisée depuis les années 1980. Elle emploie les rayons X et les rayons y, qui n'ont rien de commun avec la radioactivité (CUQ et GUILBERT 1992). Elle vise plusieurs objectifs (MAUCH 2002) :

* Détruire les bactéries, les moisissures, les insectes sans recourir à des désinfectants chimiques toxiques.

* Ralentir le mûrissement de certains fruits et légumes.

* Bloquer la germination des pommes de terre, oignons et aulx.

Les buts principaux étant la **salubrité** et la **conservation prolongée** des produits.

Stériliser les aliments est devenu une obsession, car on admet les conceptions de Pasteur qui considère les germes comme non ennemis. En fait, les décès induits par des aliments infectés sont très rares, frappant presque toujours des sujets fragilisés par un déficit immunitaire. N'oublions pas que l'organisme humain a toujours cohabité avec de nombreux germes. **Nous vivons dans un univers bactériel**, comme le font remarquer MARGULIS et SAGAN (1989). Notre tube digestif contient 10 fois plus de bactéries que notre corps ne compte de cellules.

L'irradiation est donc **d'utilité discutable**, surtout elle entraîne **plusieurs dangers** (MAUCH 2002) :

* Elle détruit de nombreuses vitamines, en particulier A, B1, C et E.

* Elle transforme des nitrates inoffensifs en nitrites redoutables et en nitrosamines cancérigènes.

* Elle transforme des acides gras poly-insaturés utiles en substances, les unes **toxiques**, les autres **cancérigènes**.

* Elle produit des radicaux libres qui vont agresser les protéines, les casser et les recombinaison en **molécules parfois monstrueuses**, souvent non dégradables par nos enzymes.

L'irradiation devrait être proscrite, car elle fait courir aux consommateurs des risques évidents à long et à moyen terme. Si l'on veut absolument conserver certains produits, il faut faire appel à d'autres techniques.

4. Le recours aux aliments biologiques

Ayant pris conscience de la dérive de plus en plus accentuée de l'élevage et de l'agriculture, de nombreuses personnes se tournent vers les aliments biologiques. OTT et coll. (1990) constatent que l'agriculture biologique n'est encore pratiquée que par moins de 1 % des paysans de la Communauté Européenne. Cependant, ils lui prédisent un **bel avenir**, car la demande pour les produits naturels est de plus en plus forte. En France, l'agriculture biologique occupe seulement 0,3% des terres arables contre 11,2% en Autriche, leader européen. Elle devrait multiplier son territoire par 6 d'ici 2005, selon les prévisions des experts.

L'agriculture biologique a été **officialisée en France** par une loi en 1980, complétée par une loi en 1988, **et en Europe** par un règlement en 1991. Le terme agriculture biologique inclue agriculture + élevage. Des **cahiers de charges** très précis doivent être respectés. Le label AB (agriculture biologique) n'est accordé qu'après des **contrôles très stricts** effectués au moins une fois par an par un organisme agréé. Les principales exigences sont :

a) *Pour l'agriculture :*

- * L'interdiction des désherbants, pesticides, insecticides remplacés par des moyens naturels comme les insectes prédateurs.
- * L'interdiction des produits chimiques de synthèse, sauf dans des cas très particuliers et très précis, remplacés par des engrais verts ou du fumier de ferme.
- * La rotation des cultures avec changement de la plante cultivée tous les deux ans.

b) *Pour l'élevage :*

- * L'interdiction de la claustration des animaux.
- * Une nourriture majoritairement biologique.
- * Une limitation stricte des antibiotiques.

De nombreuses variétés d'aliments peuvent aujourd'hui être produits de façon biologique : fruits, légumes, œufs, viandes, vins, céréales et laits animaux. Les poissons issus de l'aquaculture restent encore en dehors du circuit, ce qui est regrettable car ils reçoivent souvent des farines et des antibiotiques à fortes doses.

Les aliments biologiques ne sont pas parfaits, car la pollution a envahi toute la planète. Des composés organochlorés provenant de polluants et de pesticides se volatilisent et sont emportés par les vents dans des régions très éloignées (BLAIS et coll. 1998). Cependant la production biologique a **deux grands avantages** :

- * Fournir des **aliments corrects pour la santé**, souvent savoureux et dépourvus ou presque d'OGM (taux inférieur à 1 %).

* **Respecter l'environnement**, seul moyen de préserver l'avenir des générations futures.

Les produits biologiques coûtent en moyenne 40 % plus chers que les produits classiques.

Le terme « **biologique** » doit cependant susciter des réflexions, car il signifie simplement « **élevé ou cultivé dans des conditions naturelles** ». Nous avons vu que le blé, le maïs, les laits animaux, même obtenus de cette façon restent dangereux, en raison de leur structure. D'autre part, peut-on considérer comme valables les animaux qui ont absorbé ces aliments nocifs, tels les poulets nourris au maïs ?

C'est pourquoi BURGER (1988) a écarté le concept de « biologique » ou « naturel » au profit du concept « **originel** ». Pour lui, seules conviennent les substances originelles, identiques à celles que mangeaient nos ancêtres préhistoriques. Par exemple, la viande de taureau provenant des pâturages de Camargue est un aliment originel.

RUSCH (1972) préconise une agriculture biologique très pure où les seuls éléments que l'on peut ajouter au sol sont :

* Les **poudres de roches primitives** qui apportent dans leur équilibre naturel tous les minéraux nécessaires aux plantes.

* La **fumure organique** constituée par les déchets d'êtres vivants : restes d'abattoirs, composts urbains.

* L'inoculation de **bactéries symbiotiques** autour des racines.

Comme le prévoit cet auteur : « **L'humanité entrera dans l'ère biologique ou elle cessera d'être.** » La méthode de RUSCH correspond à cette **agriculture durable, viable, soutenable**, réclamée par SAVARY et TENG (1994) pour remplacer l'agriculture actuelle qui déséquilibre, dévaste et stérilise les sols.

G. LES CARENCES EN VITAMINES ET EN MINÉRAUX

À notre époque, beaucoup **d'animaux d'élevage** (agneaux, broutards, veaux, porcs, poulets, lapins) **ne sortent pas de leur local** et sont nourris avec des **batteries** comportant 10 à 15 aliments de base : luzerne déshydratée, céréales séchées, plantes séchées, produits fermentés par ensilage, tourteaux qui correspondent aux résidus des graines après l'extraction de l'huile, résidus de plusieurs industries (huilerie, meunerie, amidonnerie, brasserie), farines de viandes, déchets de poissons (CORDESSE 1994).

La composition des batteries varie selon l'espèce, l'âge et le régime herbivore ou omnivore. Ces animaux sont **abattus à un âge plus jeune** qu'on ne le faisait autrefois. Le mouton, le bœuf et le cheval vont dans les prés et bénéficient d'une alimentation plus naturelle, bien qu'ils absorbent aussi des produits de batterie.

Beaucoup de **légumes** et de **fruits** poussent dans des **serres** et sont **récoltés après une vie plus courte** que les légumes et les fruits traditionnels.

Tous ces animaux et ces végétaux « poussés trop vite » sont **artificiellement bourrés de minéraux et de vitamines** ajoutés dans les batteries et les engrais. Théoriquement, les consommateurs devraient être à l'abri des carences minérales et vitaminiques. L'expérience montre qu'il n'en est rien

et l'on rencontre souvent des individus **déficitaires en magnésium, en fer ou en divers oligo-éléments**. Les collaborateurs de KOUSMINE (Association Médicale KOUSMINE 1989) DUPIN et HERCBERG (1992) ont souligné la fréquence des **déficits vitaminiques**. On ne voit plus comme au Moyen Âge des avitaminoses profondes comme le scorbut, mais des hypovitaminoses plus modérées qui peuvent à long terme favoriser l'écllosion de certaines maladies.

Comment expliquer ces carences, malgré les précautions prises par les éleveurs et les agriculteurs ? Sans doute par plusieurs raisons :

* Il est probable que **l'animal ou la plante** dont la croissance est accélérée **ne fixe pas** une partie des minéraux et des vitamines.

* Surtout **notre organisme est mal adapté à ces aliments artificiels, cuits, où la proportion des divers minéraux et vitamines est mal équilibrée**. On retrouve une situation analogue à celle rencontrée pour le lait de vache et le lait de femme. Le calcium est trois fois plus abondant dans le premier que dans le second. Pourtant les hypocalcémies sont seulement observées chez les enfants nourris au lait de vache.

* **Certains produits** couramment consommés aujourd'hui **ont perdu une grande partie de leurs minéraux et/ou de leurs vitamines** : conserves, aliments cuits, sel raffiné, sucre raffiné.

La **diététique** ne doit pas être fondée sur des notions quantitatives, mais sur des notions **qualitatives**. Un **retour à des aliments naturels et crus** serait un grand pas dans cette direction.

H. AUTRES ERREURS DANS LE DOMAINE ALIMENTAIRE

Si les modifications illogiques de notre mode nutritionnel constituent le danger principal pour notre santé, bien d'autres erreurs ont été commises par les humains. Je parlerai seulement de trois d'entre elles.

1. La maladie de la vache folle

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) tire son nom de l'aspect en éponge du cerveau des bovins atteints. Il s'agit d'une **destruction cérébrale progressive**, se traduisant par des manifestations neurologiques et des troubles du comportement, avec une évolution rapide vers la mort.

L'épidémie a commencé en Grande-Bretagne en 1986, a été détectée en 1988 et a atteint son **maximum en 1992** (ANDERSON et coll. 1996). Plus de 158 000 cas ont été recensés au Royaume-Uni et quelques centaines sur le continent, sans parler des cas non déclarés (BUTLER 1996). La contamination des bovins est due à la **consommation de farines à base de viandes et d'os**, contaminées par des tissus nerveux d'animaux malades (DORMONT et BURSAUX 1996).

Le **mécanisme** de l'ESB est discuté (LAPLANCHE 1997). PRUSINER (1995) attribue la responsabilité à un **prion**, c'est-à-dire à une protéine modifiée, dérivant d'une protéine normale présente dans le cerveau. Le prion serait capable de se multiplier. Si cette conception se vérifie, elle constituera une **véritable révolution**. En effet, un des dogmes de la biologie est que l'ADN et l'ARN sont les seules molécules à se dupliquer, les protéines en étant incapables. Cependant d'autres théories ont été proposées où l'agent causal

serait un **virus** ou une **molécule chaperon** ou un **virino**, formé par le prion encapsidant un acide nucléique de petite taille (BEAUVAIS 1997).

Chez l'homme, l'encéphalopathie spongiforme est rare et correspond le plus souvent à la **maladie de Creutzfeldt-Jacob**. Or au cours des dernières années, en Grande-Bretagne, quelques dizaines de personnes ont présenté une **encéphalopathie spongiforme nouvelle**, distincte de la maladie de Creutzfeldt-Jacob par plusieurs points (DORMONT et BURSAUX 1996) :

- * Jeune âge des patients.
- * Prédominance initiale des signes psychiatriques.
- * Tracés encéphalographiques différents.
- * Survie moyenne trois fois plus longue.
- * Aspect particulier du cerveau à l'autopsie.

Il n'est pas certain, mais fort probable, qu'il s'agit de l'ESB transmise à l'homme. Celui-ci se contaminerait en mangeant la **cervelle** et peut être **certain abats** (ris de veau, tripes) de bovins malades. Le muscle, c'est-à-dire le **beefsteak**, semble inoffensif (HOPE 1995). Les Britanniques atteints ne consommaient pas la viande pure, mais des hamburgers qui contenaient de la cervelle.

À partir de 1988, **des mesures ont été prises pour lutter contre l'ESB**. Les principales ont été :

- * L'interdiction à la Grande-Bretagne d'exporter ses produits bovins.
- * L'abattage systématique des troupeaux contenant un ou plusieurs animaux malades.
- * L'exclusion de la vente de la cervelle, la moelle épinière et toute partie du bœuf en contact avec le système nerveux.
- * La proscription définitive des farines contenant des substances d'origine animale.

Ces mesures ont été efficaces. Chez les bovins, la transmission par l'alimentation a disparu depuis la fin 1994. En 1996, les cas nouveaux d'ESB étaient neuf fois moins nombreux qu'en 1992. On prévoyait une éradication de l'ESB en 2001 (ANDERSON et coll. 1996). On y est presque parvenu.

Chez l'homme, l'incidence de l'encéphalopathie spongiforme nouvelle n'a pas augmenté, ce qui est plutôt rassurant. L'agent causal de l'ESB semble avoir du mal à franchir la barrière des espèces séparant la vache de l'homme. Toutefois, étant donné la longueur de l'incubation, **il faut attendre encore une dizaine d'années** pour porter un jugement plus ferme.

La maladie de la vache folle est **un bon exemple de l'absurdité humaine**, ici celle des éleveurs obsédés par le rendement. On administre à des herbivores une nourriture qui en fait à la fois des carnivores et des cannibales. **En bafouant par trop les lois de la nature, l'espèce humaine s'expose à certains dangers.**

2. Les excès de la pêche en mer

Ils ont été fort bien décrits par SAFINA (1996) (PAULY et coll. 2002). Les pêcheurs ont leur tâche facilitée par **diverses techniques modernes** :

- * Les longs filets dérivants.
- * Le chalutage à deux bateaux.

* Les lignes flottantes mesurant jusqu'à 150 kilomètres et équipées de très nombreux hameçons.

* Le radar permettant aux navires de naviguer et de pêcher par temps de brume.

* Le sonar qui détecte les bancs de poissons, d'après la forme caractéristique de leur écho.

* Les avions qui guident les bateaux dans la quête des thons rouges.

* Le positionnement par satellite qui oriente les navires vers les zones riches en poissons.

Un chalutier moderne est capable de ramasser en une heure environ 100 tonnes de morue, soit autant qu'un bateau du XVI^e siècle en une saison entière (PAULY et coll. 2002).

Les méthodes actuelles sont si efficaces que **chaque année 90 % des poissons existant dans les mers et les océans sont capturés**, aussi bien les espèces autorisées que les espèces interdites. Certaines techniques, théoriquement proscrites par la loi, sont en fait utilisées. **Les poissons ne parviennent plus à se reproduire en quantité suffisante** et leur nombre diminue d'année en année, depuis 1989.

Les pays où la pêche est la plus importante sont dans l'ordre : 1) Japon, 2) Russie, 3) Chine, 4) États-Unis, 5) Chili, 6) Pérou, qui réunissent à eux six 51 % des captures mondiales (PICLET 1992). L'aveuglement des professionnels de la pêche a provoqué la **raréfaction de nombreuses espèces**. Cette vision à court terme menace les ressources alimentaires pour l'avenir.

Face à cette situation, on a longtemps cru qu'il suffisait de diminuer les prises de jeunes poissons pour que la population se renouvelle. Mais on sait maintenant qu'il faut aussi protéger leur habitat et leurs proies, ce qui complique le problème. L'idéal serait de constituer des **zones de réserve** où la pêche serait interdite. Mais tous les intervenants ne sont pas convaincus de leur intérêt.

En compensation, l'élevage des poissons en eau douce et en eau salée, dit aquaculture, prend de plus en plus d'importance. Il a plus que doublé en dix ans et fournit **un tiers** des poissons et des crustacés actuellement consommés (NAYLOR et coll. 1998) (BLOND 2002). Mais **l'aquaculture a aussi ses inconvénients** (FOSTER 1999) (BLOND 2002) :

* Destruction des mangroves, forêts bordant les côtes où se développent les alevins.

* Grandes apports de poissons sauvages pour nourrir les espèces carnivores.

* Pollution et salinisation des eaux et des sols.

L'aquaculture entrave donc en partie la reproduction des espèces marines, de surcroît gênée par les substances toxiques générées par les activités humaines, qui polluent les fleuves, les mers et les océans.

Comme l'ont montré certains économistes, l'excès d'impôt tue l'impôt. On peut dire de la même manière que **l'excès de pêche tue la pêche**. Les chasseurs, qui se sont heurtés à un problème analogue il y a quelques années, ont compris la nécessité de limiter les périodes de chasse et de protéger certaines espèces. Les pêcheurs doivent effectuer la même démarche.

3. Les organismes génétiquement modifiés

L'évolution des cultures, longtemps menée par les **paysans**, est aujourd'hui dirigée par des **professionnels**. Les techniques anciennes de sélection, d'hybridation, de transplantation ont été perfectionnées. De plus, les spécialistes n'hésitent pas à modifier les gènes des plantes. Aux grossiers essais initiaux où l'on tendait d'induire des mutations par les rayons X ou les alkylants ont succédé des techniques modernes de biologie moléculaire, avec **suppression ou introduction de certains gènes** (SIMMONDS 1988). Ainsi sont apparus les **organismes génétiquement modifiés**, en abrégé **OGM**.

KAHN (1998) explique clairement les buts recherchés grâce à la création d'OGM :

- * Augmenter le rendement des produits agricoles.
- * Obtenir des plantes plus précoces, plus fertiles et plus robustes.
- * Conférer à un végétal la résistance à divers agresseurs : herbicides, virus, bactéries, champignons, insectes.

Les manipulations génétiques ont commencé en 1983. À l'heure actuelle, **une centaine d'espèces ont fait l'objet de transfert génique** (KAHN 1998). Ce sont surtout les céréales : blé, riz, maïs. Mais aussi diverses plantes non céréalières : oléagineux, betterave, pomme de terre, tomate, courge, coton, soja.

Les OGM ont suscité de **vives controverses** et ont fait couler beaucoup d'encre. Certains auteurs sont fortement pour les OGM, comme KAHN (1998) ou MANN (1999). D'autres sont fortement contre, comme MIKKELSEN et coll. (1998) ou l'Association Greenpeace (1997). Quelques-uns ont des positions plus nuancées, comme AMMANN (1999).

Il serait utile pour déterminer les effets à long terme des OGM de les cultiver isolément, sans qu'ils puissent se mélanger à d'autres végétaux. Ainsi au cas où l'OGM s'avérerait dangereux, il serait facile de le détruire. Malheureusement, étant donné le mode de reproduction de la plupart des plantes, **les caractères transgéniques peuvent être disséminés à distance** par croisement de l'OGM avec une espèce proche. L'Association Greenpeace (1997) a insisté sur ce danger : si on utilise des OGM, la contamination à d'autres organismes peut interdire tout retour en arrière.

Mon opinion actuelle sur les OGM est la suivante :

- * Les détracteurs des OGM ne leur reprochent finalement que de petites choses, telles que des risques d'allergie ou l'impact sur quelques variétés d'insectes. Les partisans des OGM ont donc beau jeu de les taxer de frilosité, d'ignorance ou de fanatisme.

- * De plus les supporters des OGM font remarquer à juste titre que, bien avant le transgénique, les paysans, par les techniques exposées dans les paragraphes précédents, ont déjà pratiqué de nombreuses manipulations génétiques. Donc, si les aliments actuels sont bons pour la santé, il devrait en être de même pour les aliments de demain.

- * Mais c'est ici que le raisonnement pêche. Car contrairement à l'opinion de la plupart des consommateurs et de la plupart des scientifiques, **beaucoup des aliments actuels sont dangereux**. Je démontrerai, tout au

long de cet ouvrage que le blé, le maïs, les laits animaux et quelques autres substances sont les responsables premiers de nombreuses maladies. Alors que les produits originels étaient inoffensifs, certains produits modernes ayant subi certaines modifications génétiques sont devenus nocifs.

* **La création d'OGM devrait aggraver la situation.** Je suis persuadé que les biologistes parviendront à obtenir des plantes plus résistantes à la sécheresse ou plus riches en une vitamine choisie ou d'un meilleur rendement à l'hectare. Mais en même temps, ils feront apparaître des protéines nouvelles et, de temps en temps, nos enzymes et nos mucines s'avéreront inadaptées à ces molécules inconnues d'elles, soit sous leur forme première, soit sous leur forme altérée par la cuisson. Je me range donc parmi les ennemis des OGM.

Alors que l'on prend mille précautions avant de lancer un **nouveau médicament** que l'on prend généralement rarement et à petites doses, que n'en fait-on autant avant de créer un **nouvel aliment** que l'on risque de consommer souvent et à fortes doses !

I. CONCLUSION

À mon avis, **l'homme** (tout comme les diverses espèces animales) **est adapté sur le plan nutritionnel à l'état sauvage** et non à l'état civilisé. **L'homme moderne s'est complètement écarté des lois naturelles**, car aucun animal sauvage ne consomme :

- * Du lait à l'âge adulte, de surcroît d'une autre espèce.
- * Des céréales domestiques.
- * Des aliments cuits.
- * Des huiles frelatées.

Ces **erreurs** sont fréquemment **responsables de nombreuses maladies**, comme nous le verrons plus loin. Le meilleur **traitement** et la meilleure **prévention** de ces troubles est la pratique d'une **alimentation proche de celle des temps préhistoriques**, à laquelle l'homme est beaucoup mieux adapté.

CHAPITRE 7

LES PRINCIPES DU RÉGIME ALIMENTAIRE

« L'écologie alimentaire est une nécessité. »

Professeur Henri JOYEUX.

« La prescription diététique est un acte thérapeutique médical au même titre que la prescription médicamenteuse. »

Professeur Louis MONNIER.

A. LES BASES DE MON REGIME

Mon but est **d'exclure tous les aliments dangereux** introduits depuis le début de la civilisation. Ils correspondent **à ceux qui ne sont jamais consommés par les animaux sauvages**. Les principales directives de ma méthode sont les suivantes :

- 1) **Exclusion des laits animaux** de toutes origines et de leurs dérivés.
- 2) **Exclusion des céréales mutées**, essentiellement blé et maïs, alors que le riz reste autorisé.
- 3) **Exclusion des produits cuits à température trop élevée**, c'est-à-dire au-dessus de 110 °C.
- 4) **Exclusion des huiles raffinées**, remplacées par des huiles vierges consommées crues.
- 5) **Limitation des produits pollués**, autant que faire se peut, ce qui a pour corollaire une préférence pour les aliments biologiques.

Ce régime sera désigné indifféremment comme **ancestral, hypotoxique ou de type originel**.

B. ANALYSE ALIMENT PAR ALIMENT

1. Les laits animaux

Nous avons décrit au chapitre 6 les multiples différences qui existent entre lait de vache et lait de femme. Il n'est donc pas surprenant que **le lait de vache présente de nombreux inconvénients pour l'homme**. Il est donc interdit, ainsi que ses dérivés : beurre, fromages, crème, glaces, yaourt.

Certains de mes malades ont essayé de remplacer le lait de vache par un autre lait animal et n'en ont tiré aucun profit. **Il faut proscrire les laits animaux**, quelle que soit leur origine : chèvre, brebis, jument, etc.

Contrairement à une croyance très répandue, **la suppression des produits laitiers n'entraîne pas une carence en calcium** (FRADIN 1991a), et ceci pour deux raisons :

* Les laits animaux, surtout le lait de vache, sont certes fort riches en calcium, mais seule une petite fraction de celui-ci est absorbé par l'intestin grêle humain. L'immense majorité du calcium est précipitée sous forme de phosphate de calcium insoluble et éliminée dans les selles. Ce phénomène est bienvenu, car les quantités de calcium contenu dans le lait de vache sont beaucoup trop fortes pour les besoins de l'homme.

* Le calcium est très abondant dans le sol et sera donc fourni en quantité largement suffisante par les légumes, les légumineuses, les crudités et les fruits.

2. Les céréales.

* **Le blé** peut être considéré comme un véritable monstre, si l'on tient compte des immenses transformations qu'il a subi (chapitre 6). Je le tiens pour **dangereux**, en raison de la structure de ses protéines et du fait qu'il est toujours cuit. Il faut donc supprimer le pain, les croissants, les gâteaux contenant du blé, les pizzas, les biscuits, les biscottes, les galettes de blé, la farine de blé, les pâtes et les semoules. **Le pain complet est pire encore que le pain classique**, car il est plus cuit et plus riche en molécules de Maillard.

* **Le kamut** n'est pas un blé ancestral, comme on cherche parfois à le faire croire, car il a doublé ses chromosomes. Il est donc à exclure.

* **Le petit épeautre** est vraiment un blé ancestral. Il est peut-être tolérable quand il est authentique et consommé cru. Je ne puis l'affirmer, n'ayant pu encore le vérifier. Par contre, **le pain d'épeautre est interdit**, car après avoir cuit à 300 °C, il est aussi redoutable que le pain de blé.

* **L'orge, le seigle et l'avoine** appartiennent à la famille du blé, mais ont connu beaucoup moins de changements puisqu'ils ont conservé 7 paires de chromosomes. Il faut cependant les abolir, car ils sont toujours absorbés cuits, ce qui leur confère les mêmes inconvénients que le pain d'épeautre. **La bière**, qui contient des protéines de l'orge, a eu des effets négatifs chez certains de mes patients.

* **Le maïs** apparaît comme un deuxième monstre, en raison des grandes modifications qu'il a accumulés (chapitre 6). Il est **dangereux**, pour les mêmes raisons que le blé. Il faut donc supprimer les corn flakes, le pop corn, les grains de maïs doux et la farine de maïs.

* **Le riz** est resté semblable à sa forme sauvage préhistorique. L'expérience montre **qu'il n'est presque jamais nocif**. Aussi est-il autorisé, aussi bien le riz blanc que le riz complet.

* **Le sarrasin** est fort bien toléré par les humains et est donc largement permis. Il en est de même pour le **sésame**.

* Sur les céréales africaines (mil, millet, sorgho), rarement utilisées en France, je n'ai pas d'opinion. Le danger dans les céréales provient des

protéines mutées et cuites. Par contre, **les glucides sont inoffensifs.** La présence d'amidon de maïs ou de sirop de blé dans un produit n'interdit pas sa consommation.

3. Les viandes

Je les considère comme **mauvaises quand elles sont cuites** et comme **bonnes quand elles sont crues.** Mais certains individus sont totalement incapables, en raison le plus souvent d'un obstacle psychique, de manger leur viande crue. On tolérera pour eux une cuisson la plus brève et la moins forte possible. Il faut, dans une viande non biologique, **préférer le maigre au gras**, souvent bourré de déchets lipophiles.

La notion de **toxiques lipophiles** a été bien précisée par FRADIN (1991b). Ce sont des substances qui franchissent la barrière intestinale, quand elle est trop perméable et ont une affinité pour le tissu adipeux où ils sont stockés. Les principaux toxiques lipophiles sont les **pesticides**, certains solvants, certaines molécules créées par la **cuisson**, de nombreux **médicaments psychotropes** et certains additifs alimentaires. Les toxiques lipophiles **inhibent** le fonctionnement de certaines enzymes, **élongases et désaturases**, qui permettent la synthèse des acides gras oméga 3, protecteurs contre l'athérosclérose et les infections.

Les viandes doivent être de **qualité irréprochable**, achetées chez un commerçant de confiance. Le bœuf, le veau, le mouton, le cheval seront privilégiés, car assez faciles à absorber crus, soit tels quels, soit sous forme de tartare ou de carpaccio. J'éprouve une certaine méfiance envers l'agneau et le porc, souvent nourris de façon très artificielle. Il en est de même pour les volailles et le lapin, de surcroît peu appétissants à l'état cru.

Les gibiers sont malaisés à ingurgiter crus. À titre exceptionnel sera permis un gibier peu cuit, saignant, comme par exemple le lièvre ou le sanglier. Les abats posent le même problème. A titre exceptionnel, on pourra admettre le foie ou les rognons saignants ou bleus.

4. Les charcuteries

Sont autorisées les charcuteries crues : jambon cru, saucisson, saucisse, chorizo, salami, figatelli. Il faut sélectionner des produits de qualité, faisant augurer une nourriture plus soignée des porcs. **Sont exclues les charcuteries cuites** : jambon cuit, paté, rillettes, boudin, andouillette, etc.

La seule exception est constituée par les foies gras, car la graisse d'oie et la graisse de canard ont la réputation justifiée d'être plutôt bonnes pour la santé. C'est dans le Gers qu'on compte le plus de femmes centenaires.

5. Les œufs

Comme la viande, l'œuf est **nocif quand il est cuit, valable quand il est cru.** L'idéal est de se procurer des œufs biologiques. Le blanc, uniquement formé d'albumine et peu ragoûtant, peut être écarté, alors que le jaune sera gobé. Pour les sujets qui ne souhaitent pas manger d'œufs crus, les préparer à la coque à température peu élevée ou en omelette très « baveuse ».

6. Les poissons

Le poisson cuit est moins redoutable que la viande cuite. Cependant, **mieux vaut opter pour le poisson cru**. Sans préparation, celui-ci est peu appétissant, mais il peut devenir succulent lorsqu'il est accommodé à la Japonaise ou à la Tahitienne. Une recette simple consiste à faire mariner de fines tranches de poisson, du saumon par exemple, dans du jus de citron additionné d'un peu d'huile d'olive et aromatisé par de fortes quantités de coriandre, d'aneth et de basilic. Ce plat est conservable une semaine au réfrigérateur. Bien entendu, le poisson doit être **très frais**, acheté chez un commerçant fiable.

Si l'on souhaite cuire le poisson, choisir de préférence la **vapeur douce**, qui convient fort bien pour les tranches et les filets.

Bien qu'il soit illusoire d'espérer trouver des poissons non pollués par l'industrie humaine, on choisira ceux qui se rapprochent le plus du critère originel : poissons de mer plutôt que de rivière, poissons sauvages plutôt que d'élevage.

7. Les autres produits de mer

Les crustacés, les mollusques et les coquillages sont permis. Les **coquillages crus** (huître, moule, palourde, etc.) sont même conseillés.

8. Les légumes verts

Ils sont tous autorisés : artichaut, asperge, aubergine, avocat, bette-rave, brocoli, champignons, chou fleur, chou vert, chou rouge, courgette, cristophine, épinard, fenouil, haricot vert, navet, poireau, salsifis et légumes exotiques. Trop durs pour être consommés crus, ils sont cuits à la vapeur à l'aide d'une cocotte minute ou mieux encore à l'étouffée ou à la vapeur douce.

9. Les légumes secs ou légumineuses

Rentrent dans cette catégorie : fève, haricot blanc ou rouge, lentille, patate douce, pois, pois chiche, pomme de terre, quinoa, soja et tapioca (manioc). **Ils sont autorisés**, après cuisson analogue à celle des légumes verts. Le lait de soja et les yaourts de soja sont de bons substituts du lait de vache et des yaourts classiques. Il faut cependant ne pas en abuser, le soja ayant certains inconvénients.

10. Les crudités

On usera largement des aliments appartenant à ce groupe : ail, carotte, céleri, champignons, concombre, courge, cresson, endive, mâche, melon, oignon, poivron, radis, salades vertes, tomate.

11. Les fruits frais

Il est fait grandement appel à ces fruits : abricot, ananas, banane, cerise, fraise, framboise, grenade, groseille, mandarine, mangue, mûre, myrtille, orange, pamplemousse, pastèque, pêche, poire, pomme, prune, raisin, fruits exotiques, pour ne citer que les principaux. La châtaigne, qui est consommée cuite, et la farine de châtaigne sont également admises.

12. Les fruits secs ou conservés

Ils sont largement représentés dans le régime : amande, arachide, datte, figue, noisette, noix, olive, pignon et pruneau. Ils doivent être mangés crus. Ainsi l'arachide grillée sera écartée au profit de l'arachide crue.

13. Les sucres

Le sucre classique correspond au **saccharose**. Il se présente ordinairement sous l'aspect de **sucré blanc**, qui a été raffiné dans le but d'augmenter le goût sucré, ce qui a l'inconvénient de lui faire perdre la plupart de ses minéraux. Il doit être écarté au profit du **sucré complet**, beaucoup plus riche en potassium, en magnésium, en calcium, en phosphore, en fer et en vitamines (DENJEAN 1989).

Les nutritionnistes recommandent ordinairement de consommer peu de saccharose et de privilégier les sucres lents aux dépens des sucres rapides, afin de favoriser les exercices sportifs et d'éviter l'hypoglycémie.

Pour les pratiquants du régime hypotoxique, mes conseils seront différents :

* Tous les sucres se transforment en **glucose**, qui constitue l'unique source d'énergie pour nos cellules. Il ne faut donc pas avoir peur des sucres. Ce qui est dangereux n'est pas tellement l'excès d'ingestion de sucre que l'incapacité de l'organisme à le métaboliser correctement.

* **Chez un sujet qui mange «moderne»**, le pancréas, producteur d'insuline, est plus ou moins **encrassé**, tout comme les muscles, le tissu adipeux et le foie, principaux utilisateurs de l'insuline. Toute ingestion un peu forte de saccharose ou de sucre rapide déclenche une **sécrétion d'insuline dysharmonieuse**, d'abord trop faible, puis trop élevée, conduisant à des pics exagérés d'hyperglycémie, puis d'hypoglycémie.

* **Chez un sujet qui mange « ancestral »**, le pancréas endocrine et les organes cibles de l'insuline sont décrassés. Les entrées de sucres entraînent une **réponse insulinique physiologique**, maintenant la glycémie dans des limites normales.

* Avec l'exclusion du pain et des pâtes, certains de mes consultants, en particulier les sportifs, me demandent où ils vont trouver leurs **sucres lents**. Ce n'est pas un problème, car :

a) Le sucre au métabolisme le plus lent est le **fructose**. Or celui-ci est amené en abondance par les fruits largement consommés dans ma méthode.

b) Dans un organisme décrassé par une diététique bien choisie, le foie puise sans difficultés dans ses **réserves de glycogène et d'acides gras** pour fournir du glucose à la demande.

c) Tous les **sportifs** qui ont adopté mes principes ont **amélioré leurs performances**. Je reviendrai sur ce point dans un chapitre ultérieur.

Enfin le **lactose**, qui fait peur à certains de mes patients parce que ce nom leur rappelle le lait, est un sucre inoffensif. Sa présence dans un aliment n'interdit aucunement de manger celui-ci.

14. Les huiles

Les huiles raffinées contenant de faibles quantités d'hexane et ayant subi de multiples modifications aux conséquences mal connues, sont à

proscrire. Il en est de même pour les **margarines** encore plus maltraitées et où abondent les acides gras trans. Il faut se cantonner aux **huiles vierges utilisées crues**.

Toutes les huiles apportent l'acide linoléique. Je conseille souvent les huiles suivantes :

- * Olive qui apporte des acides gras mono-insaturés.
- * Noix crues, soja et colza qui apportent l'acide linoléique.
- * Onagre et bourrache qui apportent l'acide linoléique.

Mais d'autres huiles sont intéressantes, pourvu qu'elles soient **vierges et consommées crues**. Il faut s'adresser à des magasins spécialisés dans les denrées biologiques. Le label vierge signifie que l'huile a été extraite de la plante uniquement par des procédés physiques ou mécaniques et n'a été soumise à aucun traitement chimique.

15. Aliments divers

Sont conseillés le **miel** et les **pollens**, produits naturels par excellence, et aussi les **graines germées** de légumineuses ou de céréales ancestrales non mutées : soja, lentilles, pois chiche, haricot, luzerne, riz, mil et petit épeautre (avec un doute pour les deux derniers).

Le chocolat, qui est cuit et contient du sucre raffiné, **est à limiter**. On choisira du **chocolat noir**, biologique dont le sucre est complet. Les confitures qui sont cuites et bourrées de sucre blanc sont à écarter.

16. Les condiments

Ils sont **tous autorisés** : sel, poivre, vinaigre, citron, oignon, ail, moutarde, persil, câpre, cornichon, curry, plantes aromatiques. **La quantité de sel doit être limitée**, les Français en absorbant quatre fois trop. Le sel blanc raffiné sera écarté au profit du **sel complet**, beaucoup plus riche en certains minéraux.

17. Les boissons

Il faut exclure les boissons riches en sucre blanc (sodas, jus de fruits du commerce) et la bière qui est assimilable à une céréale, car elle contient des protéines de l'orge.

Les autres boissons sont permises :

* **L'eau du robinet et des eaux minérales diverses** fournissent d'utiles minéraux et oligo-éléments.

* **Le café et le thé sont tolérés en quantité raisonnable**. Certes ils contiennent des molécules torréfiées et excitantes, mais les quantités ingérées de substances nocives sont petites. Certains sujets aiment beaucoup le café ou le thé, et ceci les aide à mieux supporter les impératifs du régime.

* **La chicorée est encouragée** en vertu de ses propriétés cholérétiques et dépuratives.

* **Les boissons alcoolisées autres que la bière sont autorisées à dose modérée**. Ma position sur ce sujet s'appuie sur plusieurs arguments :

1) L'alcool est une **molécule simple** qui ne peut entraîner ni une réponse auto-immune, ni un encrassement, ni une élimination difficile.

2) Les boissons alcoolisées préparées à partir de céréales ne contiennent pourtant **aucune protéine céréalière**, lorsqu'elles sont obtenues par distillation. Ainsi la distillation de l'orge aboutit au whisky qui ne recueille que les arômes, alors que la fermentation de l'orge aboutit à la bière qui garde les protéines.

3) L'alcool a un effet antiagrégant sur les plaquettes et **fluidifie le sang**, ce qui protège contre les maladies cardio-vasculaires. Il a été récemment démontré que le vin, surtout le vin rouge, contient une quantité non négligeable **d'acide acétylsalicylique**, anticoagulant modéré très utilisé dans la prévention et le traitement des accidents vasculaires.

4) Le vin est un **piégeur de radicaux libres**, action qui n'est pas due à l'alcool, mais aux flavonoïdes.

Les Français ont moins souvent des accidents cardio-vasculaires que la plupart des Européens, bien qu'ils mangent autant de corps gras. Ce phénomène, appelé « **paradoxe français** », est attribué à la consommation d'huile d'olive et de vin (RENAUD et DE LORGERIL 1992).

Au total

La liste des aliments interdits et la liste des aliments autorisés sont récapitulés sur le tableau IV.

C. AUTRES RECOMMANDATIONS DIÉTÉTIQUES

1. Éviter au maximum le cuit

L'idéal est de manger un maximum d'aliments crus. Cependant le crudivorisme intégral est difficile à réaliser, car :

* Les légumes verts et les légumes secs sont durs et beaucoup plus faciles à ingérer, une fois ramollis par la cuisson.

* D'assez nombreux individus sont incapables d'avalier de la viande ou du poisson cru.

Les dangers de la cuisson augmentent en fonction de la durée et surtout de la température (ROBBANA-BARNAT et coll. 1994) :

* Jusqu'à 100 °C et même 110 °C, il se forme très peu de mutagènes, de molécules de Maillard et d'isomères. C'est dire **l'intérêt de la cuisson à la vapeur douce ou à l'étouffée. On peut aussi pocher ou braiser.**

* Au-dessus de 110 °C et surtout de 200 °C sont générés de nombreux mutagènes, molécules de Maillard et isomères. Il faut donc **éviter les fours à température élevée et surtout les grillades et les fritures** qui peuvent atteindre de 300 à 700 °C.

Une étude approfondie des divers modes de cuisson, avec leurs avantages et leurs inconvénients, a été conduite par JOYEUX (1994). L'auteur conclue à la **supériorité de la cuisson à la vapeur douce** en autocuiseur, qui ne dépasse pas 95 °C.

Les **aliments protidiques** produisent beaucoup plus de substances cancérogènes que les aliments glucidiques. Sont donc redoutables viandes, poissons, certaines sauces et bouillons. L'adjonction de **matières grasses** accroît encore cette production.

Tableau IV - ALIMENTS INTERDITS

Blé dur et blé tendre (froment) : pâtes, semoule, pain, farine, pizzas, croissants, brioches, gâteaux, galettes, biscuits, biscottes, son.

La plupart des céréales : seigle, orge, maïs, avoine, kamut, épeautre.

Laits animaux et leurs dérivés : beurre, fromages, crème, yaourts, glaces.

Sel blanc raffiné.

Sucre blanc raffiné.

Chocolat au lait.

Confitures.

Huiles raffinées.

Margarines.

Bière.

Conserves (sauf de légumes).

ALIMENTS DÉCONSEILLÉS

Tous les aliments cuits au-dessus de 110 °C, et en particulier :

Charcuteries cuites.

Viandes cuites.

Foie.

Rognons.

Œufs trop cuits.

Poissons cuits.

Huiles cuites.

Oléagineux cuits.

Si on souhaite cuire certains produits, le faire soit très brièvement, soit à l'étouffée ou à la vapeur douce.

ALIMENTS AUTORISÉS

Viandes crues.

Charcuteries crues.

Œufs crus ou cuits modérément.

Poissons crus ou cuits modérément.

Crustacés.

Fruits de mer.

Produits fumés (modérément).

Légumes verts (cuits si possible à l'étouffée ou à la vapeur douce).

Légumes secs (cuits si possible à l'étouffée ou à la vapeur douce).

Soja (lait de soja, yaourts au soja).

Crudités.

Fruits frais.

Fruits secs.

Oléagineux crus.

Miel.

Pollens.

Riz, sarrasin et sésame.

Chocolat noir (en quantité modérée).

Graines germées de céréales ancestrales et de légumineuses.

Huiles obtenues par première pression à froid.

Sel complet.

Sucre complet.

Eau du robinet et eaux minérales.

Chicorée, infusions, café (modérément), thé (modérément).

Toutes les boissons alcoolisées (modérément) sauf la bière.

2. Existe-t-il des dangers à manger cru ?

Depuis les travaux de Pasteur, les humains ont peur de se contaminer avec des bactéries et des parasites. C'est une des raisons pour lesquelles les

aliments sont souvent cuits fortement et longuement. Le fait de manger cru fait-il courir des risques dans ce domaine ?

Les chances de contracter des bactéries dangereuses sont extrêmement faibles. Je n'en ai jamais vu un seul cas. Nous vivons dans un univers bactériel (MARGULIS et SAGAN 1989) et notre organisme sait se défendre contre les bactéries présentes dans les aliments, mais aussi dans l'air et sur tous les objets que nous touchons. Notre appareil digestif contient 10^{14} bactéries, alors que notre corps ne comporte que 10^{13} cellules. Les bactéries que nous avalons sont pour la plupart tuées dans l'estomac par l'acide chlorhydrique et les survivantes viennent remplacer dans le tube digestif celles que nous éliminons par les selles.

Il faut seulement éviter les produits avariés et les coquillages douteux. Les grandes toxi-infections alimentaires, survenant dans les collectivités, sont secondaires à l'ingestion de plats cuits contaminés par des staphylocoques ou des salmonellas provenant du cuisinier.

Les chances de contracter des parasites sont également réduites. Je n'en ai pas encore observé un seul cas. Cependant, **il faut rester vigilant** et je recommande à mes patients les précautions suivantes :

1) N'acheter que des aliments frais et de bonne qualité, chez des commerçants honnêtes et compétents. Dans les produits de premier choix, les parasites sont rares.

2) À la différence de certains pays tropicaux, les parasites mortels sont rares en France. Il en existe cependant deux :

* La **douve du foie**, trouvée dans certains cressons, pissenlits et mâches sauvages.

* La **trichine**, ver nématode pouvant infester le porc et le cheval.

Il faut donc vérifier, autant que faire se peut, la provenance de certaines salades et la qualité de certaines viandes.

La meilleure protection contre les parasites est la récupération, grâce au régime de type originel, d'un **appareil digestif en bon état**, dans lequel les parasites ont bien du mal à s'installer. Jusqu'à présent, j'ai rencontré des parasitoses à entrée digestive seulement chez des mangeurs de «cuit», jamais chez un mangeur de «cru».

Même si un petit danger de parasitose existe, il faut prendre un **risque calculé**. En mangeant cru, j'ai une chance sur 5 000 d'attraper un parasite, mais j'ai dix fois moins de chances de développer un cancer ou une maladie cardio-vasculaire. Je choisis donc de manger cru.

3. L'équilibre entre alcalins et acides

Le pH de nos cellules est à 7,4, donc légèrement alcalin. Si un être humain ingère trop d'aliments acides, l'excès d'ions acides doit être neutralisé par des substances tampons, afin de maintenir le pH à 7,4, ce qui est une nécessité vitale. **Le rétablissement de l'équilibre acidobasique consomme de l'énergie** et peut entraîner une fatigue et une fragilisation de l'organisme.

Pour résoudre ce problème, les tenants de la méthode Kousmine vérifient le **pH des urines** et administrent des **substances tampons**, bicarbonates et surtout citrates (LABLANCHY et PAILLARD 1989).

Considérons à présent les caractères des différents aliments. Sont classés comme acidifiants : viandes, poissons, œufs, sucre raffiné, alcool, thé, café, chocolat, légumineuses, huiles raffinées, oléagineux (sauf amandes), céréales et produits laitiers. Sont classés comme alcalinisants : légumes verts, légumes secs, crudités (la plupart), fruits mûrs, lait et amandes. **Dans le régime de type ancestral, les aliments acidifiants sont en quantité réduite.** En effet, céréales et produits laitiers sont supprimés, viandes ou poissons ou œufs sont pris au maximum une fois par jour. Au contraire, presque tous les aliments alcalinisants sont richement représentés. Ce mode nutritionnel favorise donc le maintien du pH à 7,4. Rien n'empêche, en cas de pH urinaire acide, de lui adjoindre des bicarbonates ou des citrates.

4. Autres conseils

1) **Les conserves sont à éliminer**, car elles contiennent en général des aliments cuits à l'aide d'huiles du commerce ou de graisses animales.

2) **Les aliments fumés**, viandes ou poissons, **sont à consommer avec modération.** En effet, le fumage fait apparaître des substances cancérigènes : benzopyrène, benzofluorène, benzanthracène. Le pouvoir mutagène de ces molécules reste toutefois bien inférieur à celui de certaines carbolines engendrées par la cuisson.

3) **Le surgelé n'est pas dangereux.** En effet, la préservation à une température inférieure à - 18 °C ne modifie aucunement la structure de l'aliment, contrairement à la cuisson. J'ai conservé depuis 1969, soit depuis 34 ans, des sérums contenant des anticorps dans un congélateur à - 25 °C. Ces anticorps, qui sont des molécules fragiles et complexes, ont gardé intactes toutes leurs propriétés. C'est dire l'efficacité du procédé.

Encore faut-il que le produit surgelé ait été initialement compatible avec le régime hypotoxique.

4) **Les aliments biologiques sont à privilégier**, chaque fois que possible.

5) Pour ne pas commettre d'erreurs, **il faut savoir déjouer certains pièges :**

* Les figues sèches sont conseillées, mais il convient d'éviter celles qui sont enrobées de farine.

* Les galettes de riz sont tolérées, mais on doit toujours vérifier attentivement leur composition, car elles peuvent contenir une forte proportion de blé.

5. Composition des repas

Ma position sur ce sujet est présentée sur le tableau V. J'y ajouterai quelques commentaires :

* Il n'est pas obligatoire de consommer tous les aliments proposés. Les personnes dont l'appétit est plus faible peuvent retrancher un ou plusieurs produits.

* **La prise de protéines animales est limitée à une fois par jour.** Ceci prévient un apport excessif d'acides.

* Ce tableau n'est qu'une suggestion. De nombreux autres menus sont envisageables, à condition de respecter les impératifs du régime.

Tableau V - **COMPOSITION DES MENUS****Petit déjeuner**

Chocolat noir (Ne pas abuser).

Miel

1 fruit de saison

1 fruit sec

1 bol de café ou de thé ou mieux de chicorée.

Déjeuner

1 crudité.

1 légume vert.

Oléagineux.

2 variétés de fruits.

Dîner

1 crudité

1 légume sec

1 viande ou 1 charcuterie crue ou 2 œufs crus ou 1 poisson ou

1 produit de mer.

2 variétés de fruits.

Ceci n'est qu'une suggestion. De nombreux autres menus sont possibles, à condition de respecter les impératifs du régime. On se reportera en annexe pour consulter les 25 jours de régime proposés.

6. Quantité de victuailles

L'objectif premier du changement nutritionnel est **la qualité**. Il vise à introduire dans l'organisme humain des molécules qui lui conviennent et à exclure des molécules qui ne lui conviennent pas.

Le **problème quantitatif** est moins important. Cependant, il est toujours préférable de manger peu plutôt que de manger trop. Les repas excessifs entraînent plus de travail pour les enzymes, les mucines, les entérocytes, les cellules hépatiques et augmentent le nombre de déchets d'origine alimentaire ou bactérienne. La meilleure des diététiques n'apporte pas une sécurité parfaite, en raison de la pollution de l'immense majorité des aliments.

Une certaine **frugalité** est donc recommandable. Des expériences effectuées sur les rats (WEINDRUCH 1996) et sur les singes Rhésus (COUZIN 1998) sont fort instructives à cet égard. Les animaux nourris avec parcimonie vivent en moyenne deux fois plus longtemps que ceux mangeant à satiété.

D. MESURES COMPLÉMENTAIRES DU RÉGIME

Cinq mesures de bon sens constituent un complément utile de la diététique :

1. Supprimer le tabac

Les conséquences désastreuses du tabagisme sont surabondamment prouvées. Le tabac contient environ 4 000 substances, dont plusieurs centaines sont toxiques et plus de 30 cancérogènes (DAUTZENBERG et LAGRUE 2001).

Le tabac aggrave la maladie de Crohn et favorise la survenue de nombreux maux (BURSEAUX 1994) (BOUDET 1998) :

* Plusieurs variétés de **cancers** : bouche, larynx, œsophage, estomac, bronches, vessie, rein.

* **L'athérosclérose** avec ses diverses complications, en particulier les accidents coronariens et cérébraux. Le tabac a une triple action nocive sur les artères : vasoconstrictive, thrombogène et agressive contre les cellules endothéliales (ADNOT 1998).

* La **bronchite chronique** et l'emphysème.

* La cataracte et la dégénérescence maculaire de la rétine.

* Le diabète sucré de type 2.

* La dépression nerveuse.

* Les accidents vasculaires quand il est associé à la pilule contraceptive.

Beaucoup de fumeurs meurent précocement. À partir de 20 cigarettes par jour, on a observé que :

* **50 % seulement des fumeurs dépassent l'âge de 70 ans**, contre 80 % des non fumeurs.

* **La perte moyenne en durée de vie est de 18 ans.**

De plus, le tabac est une **véritable drogue** qui crée un état de besoin. C'est pourquoi beaucoup d'individus ont bien du mal à se sevrer. La dépendance est due à la **nicotine** qui se fixe sur certains neurones. Il semble que les récepteurs sont analogues à ceux de la cocaïne, des amphétamines et de la morphine. Des substituts de la nicotine, par voie buccale ou sous forme de patch, aident les volontaires à se déshabituer de ce poison.

Il faut donc proscrire totalement le tabac.

2. Avoir une activité physique suffisante

À l'exception de certains malades affligés de douleurs ou d'autres handicaps, les humains ont tout avantage à réaliser quotidiennement divers exercices physiques : **gymnastique** et **marche** suffisamment prolongée. La course et la pratique de **certains sports**, avec accélération nette du rythme cardiaque sont encore plus bénéfiques.

Les résultats recueillis par plusieurs enquêtes sont fort significatifs. Une **marche** supérieure à une heure ou la pratique du golf, font gagner en moyenne **7 ans de vie** (HAKIM et coll. 1998) (PARKKARI et coll. 2000). Avec une **activité physique vigoureuse**, par exemple un jogging quotidien, le gain moyen est de **18 ans de vie** (LEE et coll. 1995) (SCHNOHR et coll. 2000).

La diététique actuellement proposée aux sportifs parvient à améliorer leurs performances à court terme. Mais elle ne ralentit pas le vieillissement et, dès la trentaine, les capacités baissent. Le régime ancestral, remarquable dans la prévention de l'athérosclérose et de bien d'autres facteurs de vieillissement, permet de maintenir beaucoup plus longtemps les performances maximales. Je l'ai constaté maintes fois et il serait certainement intéressant de **tester ma méthode chez les sportifs de haut niveau.**

3. Éviter au maximum l'impact des stress

Nous sommes tous soumis à des stress plus ou moins importants : familiaux, sentimentaux, professionnels, financiers, liés à un excès de travail ou

à des problèmes de santé. Nous verrons, au cours des chapitres qui suivent, que ces agressions, sans être la cause première, peuvent être souvent le facteur déclenchant de nombreuses maladies.

Aussi faut-il **organiser sa vie** pour supprimer ou limiter certains stress et **se forger une philosophie** pour mieux tolérer ceux qui sont inévitables. Ce programme n'est pas impossible, si l'on consent à lui accorder quelque réflexion.

4. Prendre des ferments lactiques

Les bacilles lactiques sont des germes normaux de l'intestin sain. Leur apport quotidien répété modifie progressivement la composition de la flore intestinale. L'alimentation moderne induit très souvent la formation d'une flore de putréfaction, riche en bactéries dangereuses. **Les bacilles lactiques favorisent le passage vers une flore de macération, beaucoup plus physiologique.**

Je prescris généralement 2 gélules d'Ergyphilus par jour pour une période d'au moins trois mois. Les **gélules** protègent les bacilles de l'action destructrice du suc gastrique et libèrent leur contenu dans l'intestin grêle. On peut aussi prendre un flacon de Nutrabase ou un sachet de Lactibiane par jour où les germes ne sont pas protégés, mais sont **si abondants** qu'ils parviennent en quantité suffisante dans le duodénum. Un produit récent et très prometteur est Lactospectrum qui associe 10 souches de germes et des prébiotiques.

Une autre technique intéressante consiste à administrer L Base, à la dose de 3 gélules par jour, par cures de 10 jours. Il s'agit de lactosérum fermenté, qui est un **excellent nutriment pour les bactéries** dominantes saprophytes de la flore intestinale et qui a une **action vitalisante sur les entérocytes.**

On peut aussi proposer certains mélanges visant à protéger la barrière intestinale, comme Ultra Clear Sustain et Ultra Inflamm X.

La suppression des céréales et des produits laitiers, l'ingestion de beaucoup d'aliments crus, l'absorption de ferments lactiques ont toujours une **action très favorable sur le fonctionnement intestinal.** Une colite éventuelle disparaît, le transit intestinal se normalise. Il ne me semble pas utile de recourir aux lavements préconisés par KOUSMINE.

5. Supplémenter en vitamines et en minéraux

Vitamines

La meilleure source de vitamines est une **alimentation la plus variée possible et la plus biologique possible.** Cependant la pollution généralisée de la planète fait courir un risque de diminution des vitamines dans notre nourriture.

Il est utile d'apporter les **vitamines liposolubles A, D, E, K** et les **vitamines hydrosolubles B1, B2, B5, B6, B12, C.** Cette mesure ne comporte aucun danger, sauf pour les vitamines A et D où il faut éviter un surdosage. Je donne la **vitamine C à doses modérées** et non aux doses énormes recommandées par PAULING. Je ne crois pas en effet que le fonctionnement

si complexe de l'organisme humain, avec ses milliers de réactions enzymatiques, soit à ce point dépendant d'une seule molécule. D'ailleurs la vitamine C qui est antioxydante à dose physiologique devient au contraire pro-oxydante à dose élevée.

J'utilise souvent Biocébé qui associe 10 vitamines et des citroflavonoïdes. Quand je veux forcer un peu sur les vitamines C et E, j'ajoute Anti Ox 200 (vitamines C et E naturelles + sélénium). Les quatre variétés de Nutriments Synergiques sont intéressantes, car les vitamines sont ingérées sous leur structure native, sous forme de poudre de fruits et de légumes.

Magnésium

L'alimentation moderne est en règle trop riche en sodium et en calcium, trop pauvre en potassium et en magnésium. La diminution du sel et l'exclusion des produits laitiers normalisent les apports de sodium et de calcium. La consommation de nombreux fruits et légumes augmente les apports de potassium.

Pour le magnésium, essentiel au fonctionnement de beaucoup d'enzymes, je prescris Mag 2 (pidolate de magnésium) ou du chlorure de magnésium qui sont fort bien absorbés par la muqueuse intestinale. En dehors d'une insuffisance rénale, il n'existe aucun risque de surdosage.

Autres minéraux

Citons parmi les principaux le **zinc, le cuivre, le manganèse, le silicium, le sélénium**, le cobalt, le chrome, le rubidium. Bien d'autres éléments sont présents à l'état de traces dans certains produits naturels, comme l'eau de mer et les algues marines.

Parmi les diverses spécialités commercialisées en France, j'ai une préférence pour Ergybiol qui a l'avantage de rassembler 29 minéraux dans une solution unique. Cependant il existe d'autres possibilités pour composer un **cocktail de minéraux** (MASSOL 1995).

Remarque

Mag 2 figure dans le dictionnaire *Vidal*. Le chlorure de magnésium est vendu en pharmacie sous forme de sachets de poudre. Pour les autres produits, si on ne les trouve pas en pharmacie, on peut se les procurer chez leurs fabricants respectifs :

- * Ergyphilus, Biocébé et Ergybiol : laboratoire Nutergia, BP 52, 12700, Capdenac.

- * Nutrabase : laboratoire Filorga, 18, rue Manin, 75019 Paris.

- * Lactibiane : laboratoire PiLeJe, 49270 Saint Laurent des Autels.

- * L Base : laboratoire pariNAT, 4 bis, Allée Charles-V, 94300 Vincennes.

- * Ultra Clear Sustain et Ultra Inflamm X : laboratoire Bionutrics, rue Darbois 41 - B 4 000 Liège (Belgique).

- * Anti Ox 200: laboratoire Synergia, BP 354, 42015 Saint Etienne Cedex 2.

- * Nutriments Synergiques : laboratoire Althéus, 8, rue Hermann Frenkel, 69007 Lyon.

* Runatar et Lactospectrum : laboratoire Le Stum, BP 543, 56105 Lorient.

Cette liste n'est pas exhaustive. La pharmacopée propose bien d'autres mélanges de minéraux, mélanges de vitamines et ferments lactiques.

E. CONCLUSION

Le régime alimentaire hypotoxique, associé aux quelques règles de bon sens que je viens d'exposer, constitue **parfois le seul traitement**. Dans d'autres cas, les malades sont soumis à **d'autres thérapeutiques** issues de la médecine classique (allopathie) ou de médecines non conventionnelles.

Le changement nutritionnel peut être associé sans difficultés à n'importe quelle autre variété de traitement. Certains médicaments ont l'inconvénient d'agresser la muqueuse intestinale, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes et les antibiotiques. Ils n'empêchent pas généralement l'efficacité du changement nutritionnel.

L'individu qui absorbe des médicaments se contente d'appliquer, souvent sans comprendre, les ordres du médecin. **La personne qui s'engage dans le régime de type originel a au contraire un rôle actif :**

* Elle doit **avoir bien saisi tous les motifs de la diététique** qui ne sera pas suivie comme une religion, mais comme un moyen précis de prévenir ou de guérir une maladie, en s'attaquant à sa cause.

* Elle est obligée de faire appel à son intelligence et à sa volonté pour **appliquer correctement la méthode**, sans faire d'erreurs ou d'entorses.

CHAPITRE 8

NOTIONS ESSENTIELLES D'IMMUNOLOGIE

«L'antigène reconnu par les lymphocytes T est un peptide.»

Professeur Jean-Michel CLAVERIE.

« Il est remarquable qu'on ait prêté aussi peu d'attention aux fragments de protéines résultant une digestion incomplète.

Le nombre d'activités potentiel de ces molécules est colossal. »

Michaël L.G. GARDNER.

A. LA REPONSE IMMUNITAIRE

1. Notions d'antigène et de réponse immunitaire

Un antigène est une substance qui, introduite dans un organisme qui ne la possède pas, est capable de déclencher une réponse dite immunitaire, spécifiquement dirigée contre l'antigène et aboutissant dans la plupart des cas à la neutralisation de ce dernier. **Les antigènes sont presque toujours des protéines.**

Pour décrire la réponse immunitaire, je ferai de larges emprunts au classique ouvrage de BACH (1993) et à d'excellentes revues générales de MALE et coll. (1988), CLAVERIE (1990), LEVY (1994).

Il convient d'abord d'étudier **les cellules** participant à la réponse immunitaire. Ces cellules se séparent en deux groupes :

- * Celles qui présentent les antigènes.
- * Celles qui répondent aux antigènes.

On envisagera ensuite **les stades successifs** de la réponse immunitaire :

- * La reconnaissance de l'antigène.
- * L'activation des cellules et la coopération cellulaire.
- * L'action effectrice.
- * L'arrêt de la réponse immune.

2. Les cellules présentant les antigènes (CPA)

Cellules présentant passivement les antigènes

On range dans cette catégorie :

- * Les cellules infectées par des virus (antigènes viraux).
- * Les cellules transfusées ou greffées (antigènes du donneur).
- * Les cellules cancéreuses (antigènes tumoraux).

Une réponse immunitaire normale est capable de détruire toutes ces cellules dangereuses, que l'on peut regrouper sous le nom de **cellules cibles**.

Cellules présentant activement les antigènes

Ces cellules ne se contentent pas de présenter passivement les antigènes qu'elles contiennent. Elles vont **capter des antigènes extérieurs à elles**. Certaines peuvent même capter des structures volumineuses, par exemple des bactéries, et **en extraire des informations antigéniques sous forme de peptides**. Appartiennent à ce groupe :

- * Les **lymphocytes B** (voir plus loin).
- * Les **cellules de Langherans** de la peau.
- * Les **cellules endothéliales** des vaisseaux.
- * Les **cellules folliculaires interdigitantes** dans le thymus.
- * Les **cellules dendritiques** aux longs prolongements caractéristiques, siégeant en particulier dans les ganglions lymphatiques et la membrane synoviale des articulations.
- * Les **monocytes/macrophages** et les nombreuses variétés de cellules qui en dérivent.

3. Les cellules répondant aux antigènes

Elles appartiennent à plusieurs catégories :

a) Lymphocytes B

Ils sont produits par la **moelle osseuse (B = bone marrow)** et ne font **pas de stage dans le thymus**. Ils gagnent le sang, puis les organes lymphoïdes périphériques. Ils constituent 18 % des lymphocytes du sang. Ils peuvent se différencier en **plasmocytes**, cellules qui produisent de fortes quantités d'anticorps ou immunoglobulines (Ig).

b) Lymphocytes T

Ils sont produits par la **moelle osseuse** et font ensuite un **séjour dans le thymus (T = thymus)**. Puis ils gagnent le sang et les organes lymphoïdes périphériques. Ils constituent 80 % des lymphocytes du sang.

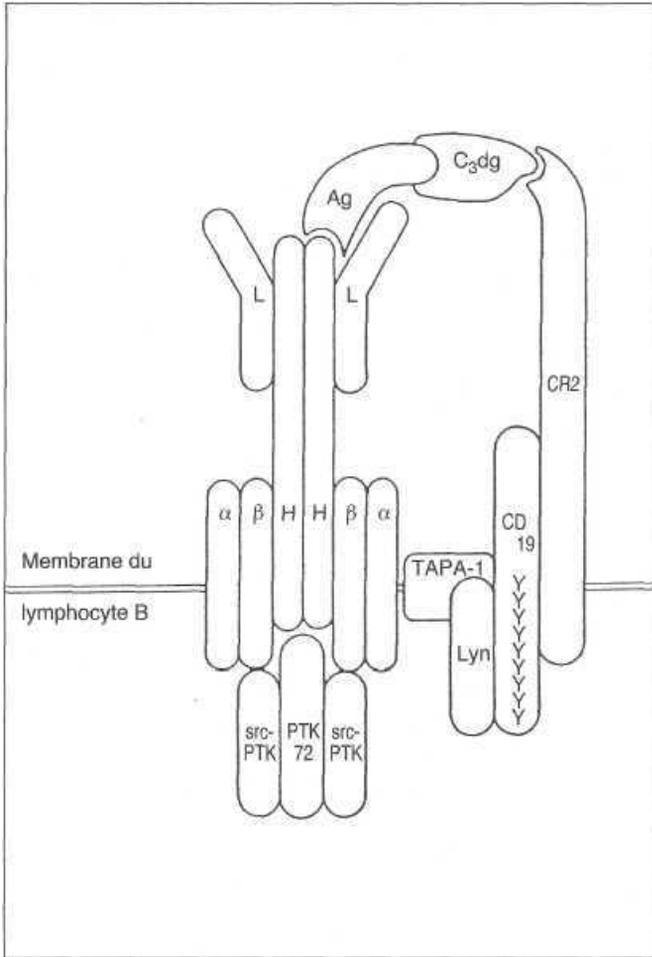
Les T se divisent en deux populations principales :

- * Les **T avec marqueur CD4**, qui sont classiquement des **T auxiliaires (TA)** ou T amplificateurs de la réponse immune ou T helper des Anglo-Saxons.

- * Les **T avec marqueur CD8**, qui sont classiquement des **T tueurs ou cytotoxiques (TC)**.

Cependant, certains T, les uns CD4, les autres CD8, peuvent freiner la réponse immunitaire et se comportent comme des **T supprimeurs (TS)**.

Figure 19 - **RECONNAISSANCE DE L'ANTIGÈNE
PAR LE LYMPHOCYTE B**
D'après VAN NOESEL et coll. (1993)



Le BCR est constitué par une mIg, formée de deux chaînes lourdes (H) et de deux chaînes légères (L), associée à deux structures Iga/Igb.

La liaison de l'antigène au site récepteur du BCR et la liaison de C3 avec CR2, entraînent une multimérisation du BCR et du complexe CR2/CD19/TAPA-1.

Ce processus déclenche la phosphorylation des résidus tyrosine (Y) situés sur la partie cytoplasmique des Iga, Igb et CD19.

Il s'ensuit une activation de certaines enzymes, les protéines tyrosine kinases (PTK), src, 72 et Lyn, avec mise en action d'un second messager qui va activer certains gènes du lymphocyte B.

c) Cellules NK

NK est l'abréviation de **natural killer** (tueuses naturelles). Ce sont des lymphocytes à grosses granulations. Ils forment 2 % des lymphocytes du sang, mais sont beaucoup plus abondants au niveau des régions en contact avec l'extérieur : épiderme et muqueuse intestinale.

Notions de clone

On appelle clone une famille de lymphocytes analogues, descendant de la même cellule mère et reconnaissant le ou les mêmes antigènes. Chaque être humain dispose d'environ **un million de clones de lymphocytes B** et **un million de clones de lymphocytes T**. Les cellules NK offrent de moins grandes variations.

4. La reconnaissance de l'antigène

La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes se fait grâce à des **récepteurs membranaires** qui diffèrent selon le type de lymphocytes :

a) Pour les lymphocytes B

Le **BCR** (B cell receptor) est constitué par une **immunoglobuline de membrane** (mIG), associée à deux structures Ig α /Ig β . La structure et le fonctionnement du BCR sont précisés sur la figure 19. Chaque immunoglobuline est formée de **deux chaînes**, l'une lourde, l'autre légère. Ces chaînes sont codées par **quatre variétés de gènes** :

- C = Constant.
- J = Jonction.
- D = Diversité.
- V = Variable.

Dans chaque clone de B, ces gènes se recombinent de façon particulière. Le nombre de combinaisons possibles est égal au produit :

$$\text{Allèles C} \times \text{Allèles J} \times \text{Allèles D} \times \text{Allèles V.}$$

Ce nombre est largement supérieur à un million, autorisant l'extrême polymorphisme des anticorps. Les mIG se lient à une portion assez étendue de la protéine antigénique, appelée haptène. Cette liaison est spécifique et chaque anticorps reconnaît donc un seul haptène, celui-ci pouvant cependant être commun à plusieurs antigènes.

Les lymphocytes B sont capables, en effectuant une endocytose des récepteurs, d'intérioriser la protéine antigénique et d'en extraire les peptides. Ces peptides couplés à des molécules HLA de classe II peuvent ensuite être présentés aux lymphocytes T. Les **B sont donc**, non seulement des cellules répondantes aux antigènes, mais aussi des **CPA pour les T**.

b) Pour les lymphocytes T

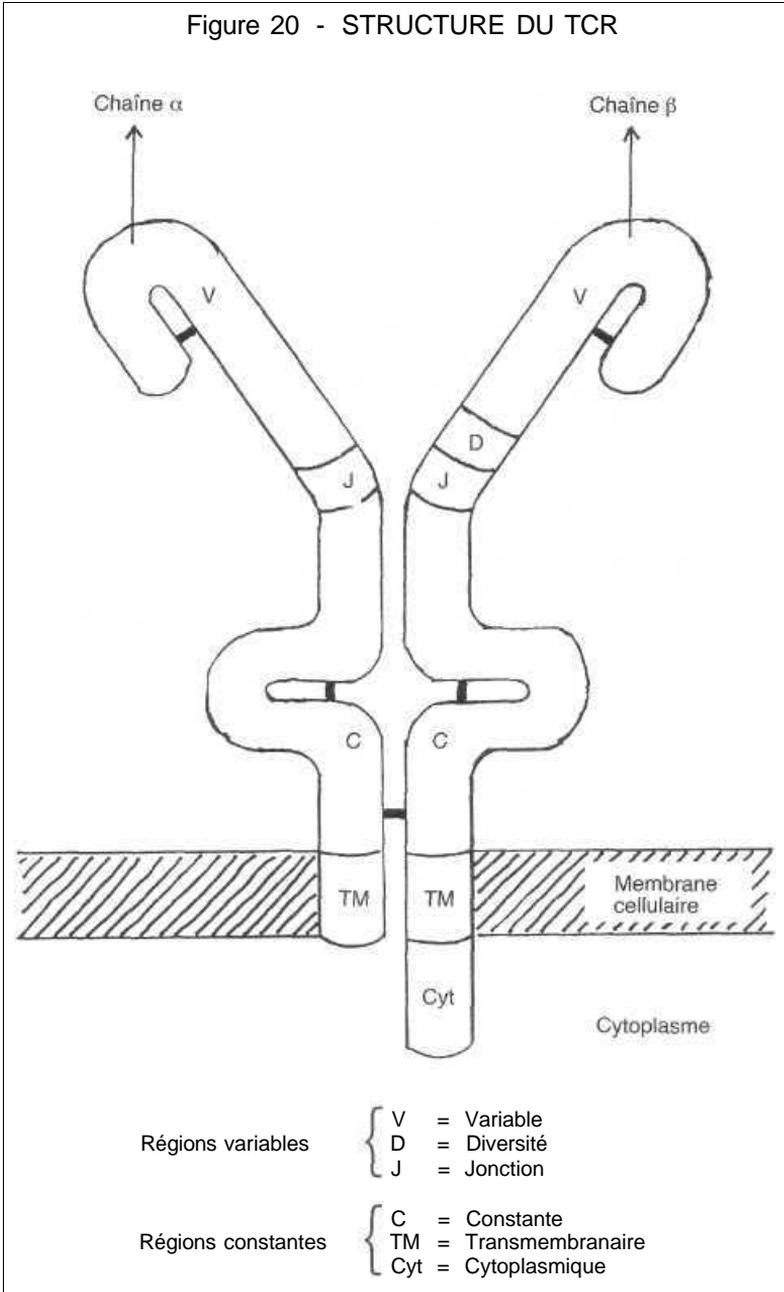
Le récepteur antigénique comporte trois parties :

- * Une partie constante CD3.
- * Une partie constante **CD4 ou CD8**, la première rencontrée généralement sur les TA, la seconde rencontrée généralement sur les TC.
- * Une partie variable **TCR** (T cell receptor), spécifique de chaque clone de T et **spécialisée dans la reconnaissance d'un certain nombre de peptides antigéniques.**

La grande majorité des lymphocytes T ont un TCR de type ab. Ceci signifie que le TCR est formé de deux chaînes *a* et *b* qui sont des protéines transmembranaires. La partie extracellulaire de ces chaînes se subdivise en plusieurs domaines : C, J et V pour la chaîne *a*, C, J, D et V pour la

chaîne *b*, codés par des gènes du même nom. C'est la réunion d'une partie des domaines variables de *a* et *b* qui constitue le **site récepteur du TCR**. Il existe dans ce site trois régions hypervariables. La structure du TCR est représentée sur la figure 20.

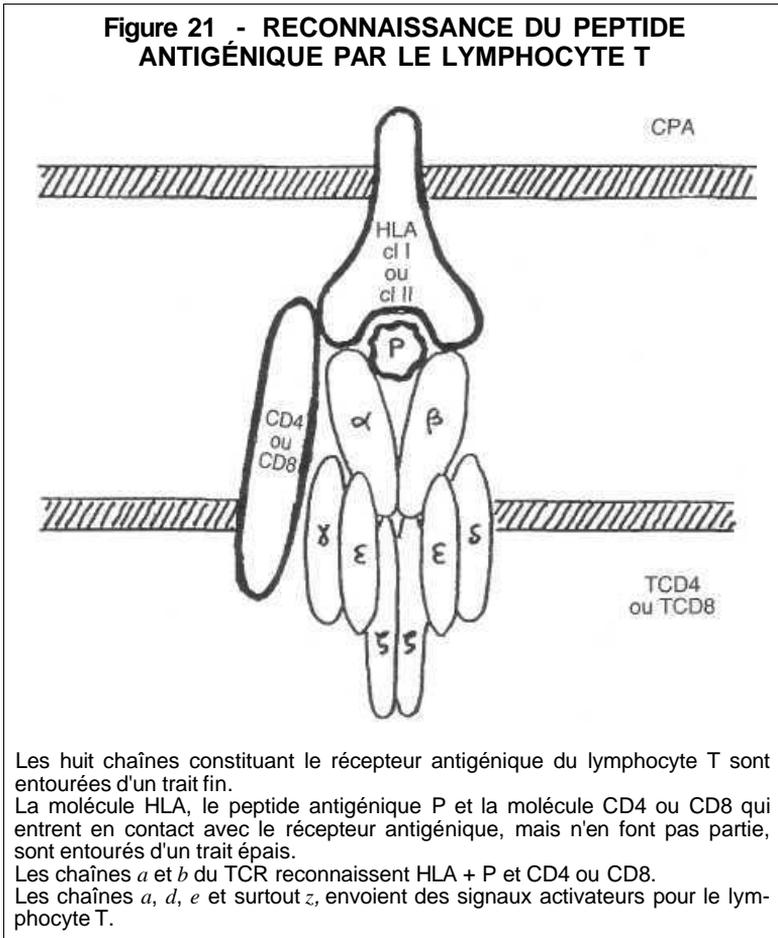
Le polymorphisme important des gènes J et V débouche sur un



extrême polymorphisme des TCR $\alpha\beta$, largement supérieur à un million. Il faut souligner ici deux notions essentielles en immunologie :

* Le TCR $\alpha\beta$ est trop petit pour reconnaître un agresseur tel qu'une bactérie ou même une protéine. **Il reconnaît une information antigénique constituée par un peptide.**

* Le TCR $\alpha\beta$ ne reconnaît jamais un peptide isolé, mais seulement un peptide couplé avec une molécule HLA. Cette reconnaissance en association est illustrée par la figure 21.



Un TCR peut reconnaître plusieurs peptides (JANEWAY 1998). Le dogme d'un seul antigène pour chaque clone de lymphocytes est erroné. Cette polyspécificité des TCR est d'ailleurs une nécessité car, comme le fait remarquer MASON (1998), le nombre de peptides antigéniques qui peuvent avoir à reconnaître les T CD4 est colossal, sachant qu'il s'agit de peptides formés de 13 à 25 acides aminés et qu'il existe 20 variétés d'acides aminés. MASON estime donc que chaque TCR doit reconnaître **environ un million de peptides.**

Ces nombreux peptides ont sans doute en commun certains caractères dans leur configuration spatiale qui leur permettent de s'adapter au même TCR. Mais ils peuvent différer considérablement dans leur structure primaire, c'est-à-dire dans les acides aminés qui les constituent.

Une faible minorité de lymphocytes T ont un TCR de type *yd*. Les chaînes *y* et *d* sont polymorphes, mais nettement moins que *a* et *b*. **Le TCR *y d* reconnaît des lipides et des glycolipides qui lui sont présentés par des molécules CD1**, différentes des molécules HLA qui, nous l'avons vu, présentent des peptides (PORCELLI et MODLIN 1999).

c) *Pour les cellules NK*

Plus de 80 % possèdent un TCR de type *y d*.

5. L'activation des cellules et la coopération cellulaire

La réponse immunitaire est caractérisée par l'activation de cellules spécialisées qui coopèrent entre elles. L'activation du lymphocyte T est présenté sur la figure 54. Des **signaux** vont permettre d'activer une cellule. Ces signaux partent de la membrane vers le noyau et sont provoqués par la fixation sur certains **récepteurs de surface** de certaines molécules adaptées appelées **ligands**. Plusieurs processus sont capables d'engendrer des signaux :

- * La reconnaissance de l'antigène, déjà décrite.
- * L'accolement de molécules d'adhésion.
- * L'action de cytokines.

Les molécules d'adhésion **portées par la membrane** d'une cellule vont se lier à des molécules complémentaires portées par la membrane d'une autre cellule. Cet accolement va favoriser un meilleur contact entre les cellules, facilitant la reconnaissance antigénique et engendrant dans certains cas des signaux d'activation. Les principales molécules d'adhésion sont rassemblées sur la figure 22. Je ne développerai pas ce sujet qui n'intéresse que les immunologues.

Les cytokines sont des **médiateurs sécrétés par certaines cellules** et qui transmettent des signaux à d'autres cellules au cours de la réponse immunitaire. Il existe un grand nombre de cytokines, parmi lesquelles les **interleukines (IL)**, les **facteurs de nécrose tumorale (TNF)** et les **interférons (IFN)**. Là encore, je n'entrerai pas dans les détails d'un domaine réservé à des biologistes de pointe.

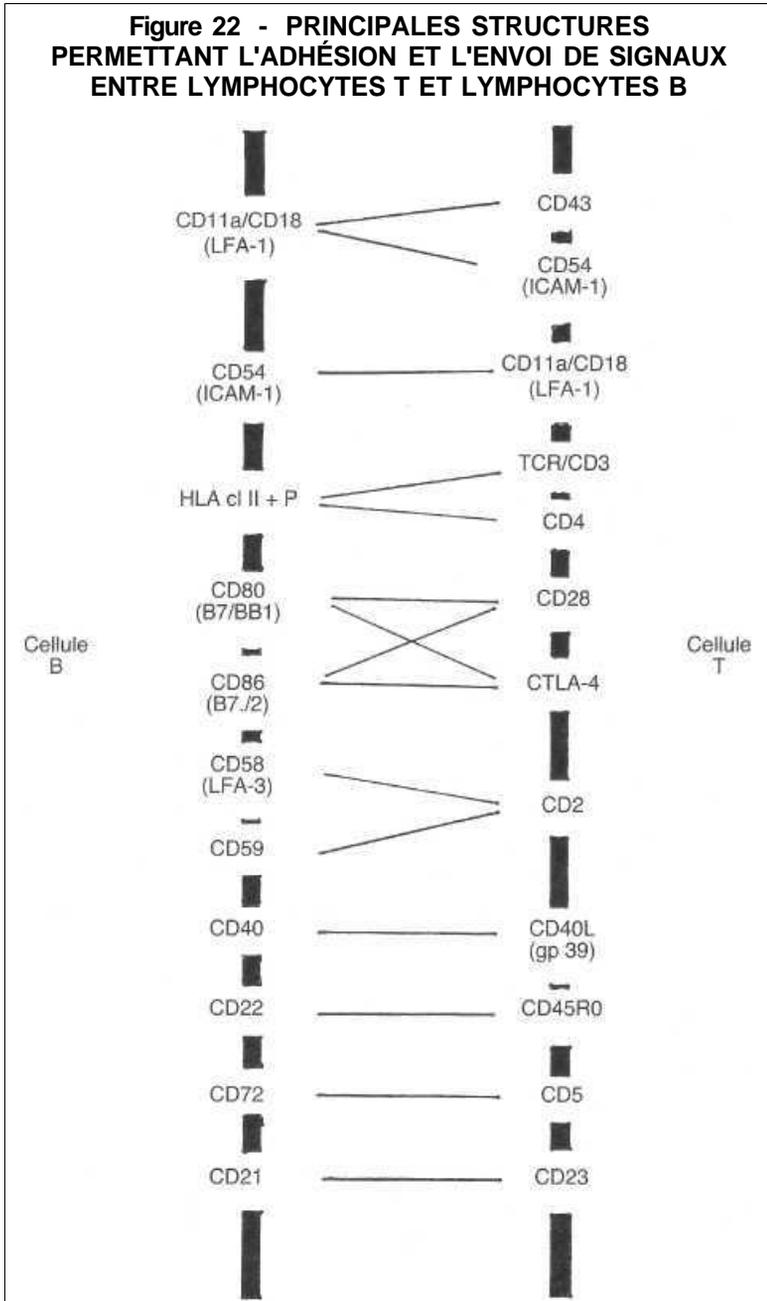
Le déroulement de la réponse immunitaire nécessite impérativement une **coopération entre macrophages, TA, TC, TS, B et NK**. Dans cette coopération, **le rôle majeur revient aux TA** qui sont de véritables chefs d'orchestre.

Les relations entre T CD4, T CD8 et fonctions auxiliaire, cytotoxique et suppressive sont mieux comprises depuis qu'on a séparé deux populations de T CD4 :

* Les **TH1** qui sécrètent TNF β , IL-2 et IFN γ et amplifient la réponse cytotoxique, la réponse IgM et IgG et la production de cytokines inflammatoires.

* Les **TH2** qui sécrètent IL-4, IL-5 et IL-10 et amplifient la réponse IgE et IgA. Ces TH2 ont aussi une action inhibitrice de l'IL-2 (grâce à l'IL-4) et des TH1 (grâce à l'IL-10).

Figure 22 - PRINCIPALES STRUCTURES PERMETTANT L'ADHÉSION ET L'ENVOI DE SIGNAUX ENTRE LYMPHOCYTES T ET LYMPHOCYTES B



Et de même, il existe deux populations de T CD8 :

- * Les **T CD8 type 1** qui inhibent les TH2 et les B.
- * Les **T CD8 type 2** qui inhibent les TH1.

La fonction suppressive est finalement assurée par les TH2 et les TCD8 des deux types. Il apparaît donc **qu'un même lymphocyte T peut, selon les circonstances, activer ou inhiber une réponse immune.**

6. L'action effectrice

L'activation des cellules se traduit par la sécrétion de certaines **cytokines**, l'apparition sur la membrane de certains récepteurs et souvent par une **prolifération** consécutive à des divisions répétées. La coopération des cellules spécialisées va aboutir à une **action effectrice, destinée à neutraliser l'agresseur**. Cette action effectrice emprunte deux voies, l'une humorale, l'autre cellulaire.

a) La voie humorale

Elle fait intervenir les **anticorps ou immunoglobulines (Ig)**. On distingue **cinq classes d'Ig** : **IgG, IgA, IgM, IgD et IgE**.

Les Ig sont sécrétées par les **lymphocytes B** et surtout les **plasmocytes** qui en dérivent. **Chaque cellule sécrète un anticorps de spécificité unique**. Il faut distinguer les **Ig transmembranaires** (essentiellement IgM et IgD) et les **Ig circulantes** (essentiellement IgM, IgG, IgA et IgE). Les IgM, d'affinité assez faible pour l'antigène, sont fabriquées lors de la réponse immunitaire initiale. Elles sont progressivement remplacées par les IgG, d'affinité forte pour l'antigène. Les IgA sont surtout abondantes au niveau des muqueuses respiratoires et digestives. Les IgE sont élaborées en grande quantité au cours des allergies.

Le clivage d'une IgG par une enzyme, la papaine, sépare deux fragments : **Fab qui se lie à l'antigène** (antigen binding) et Fc (crystallisable). Les anticorps ne détruisent pas directement l'agresseur. Mais **grâce à leur fragment Fc, ils vont entraîner l'accrochage de divers éléments** qui vont ainsi s'accoler à l'agresseur et le détruire. Ces éléments sont :

- * Les différents facteurs du complément étiquetés C1, C2, C3, etc... Il s'agit de protéines plasmatiques qui se fixent les unes après les autres sur le complexe anticorps-antigène. Elles provoquent la lyse de la cellule cible par perforation de la membrane, due en particulier à l'action de C9 (PELTIER 1980).

- * Les **polynucléaires** et les **macrophages activés**, pouvant effectuer une phagocytose.

- * Les **cellules NK** capables de lyser les cellules cibles.

b) La voie cellulaire

Elle fait appel à plusieurs variétés de cellules.

1) Action des TC

Ils sont spécialisés dans la **destruction des cellules infectées par les virus et des cellules cancéreuses**. Ils reconnaissent les peptides viraux ou les peptides tumoraux couplés avec les molécules HLA classe I sur la membrane des cellules cibles. La lyse est obtenue :

- * Soit par injection à travers la membrane de **perforine**, dont la structure se rapproche du constituant C9 du complément.

- * Soit par induction de signaux qui conduisent la cellule à un suicide. Ce phénomène est nommé **apoptose**.

2) Action des cellules NK

Elles sont spécialisées dans la **destruction des cellules cancéreuses** ayant perdu l'expression des molécules HLA classe I. En effet, les cellules NK peuvent, soit s'accrocher au fragment Fc des anticorps, soit reconnaître les peptides antigéniques tumoraux isolés.

3) Action des macrophages activés

Les macrophages activés par diverses cytokines sécrétées par les TA vont augmenter leur capacité de **phagocytose** et de **bactéricidie**. Alors que dans les macrophages au repos, les bactéries peuvent survivre et même parfois de multiplier, il n'en est plus de même après activation et les bactéries sont détruites.

4) Action de certains T CD4

Au cours de cette phase effectrice, ces T CD4 **sécrètent de nombreuses cytokines** qui ont des effets divers :

- * Augmentation de la perméabilité vasculaire.
- * Attraction pour les polynucléaires.
- * Attraction et activation pour les macrophages.

Ces T CD4 sont responsables des **réponses immunes de type hypersensibilité retardée**, survenant 48 heures après l'introduction de l'antigène. Un bon exemple en est l'intradermoréaction à la tuberculine qui, chez le sujet sensibilisé au bacille de Koch, provoque autour du point d'injection un œdème entouré d'une zone rouge, avec infiltrat de lymphocytes, de macrophages et de polynucléaires.

Un schéma général du déroulement de la réponse immunitaire est présenté sur la figure 23.

7. L'arrêt de la réponse immunitaire

Lorsque la réponse immunitaire a atteint son but, c'est-à-dire la **destruction ou la neutralisation de l'agresseur**, elle est freinée et arrêtée par deux processus :

Les anticorps anti-idiotypes et anticlonotypes

Tout anticorps (Ac) arbore dans sa région variable des antigènes qui sont appelés **idiotypes (Id)**. Ces idiotypes peuvent entraîner la production d'**anticorps anti-idiotypes** qui neutralisent l'anticorps initial. Ainsi se constitue une cascade immune :

Ac 1 → Ac 2 anti Id d'Ac 1 → Ac 3 anti Id d'Ac 2 → Ac 4 anti Id d'Ac 3, etc., et ce jusqu'à l'apparition d'Ac X inoffensif. C'est la théorie du **réseau idiotypique** émise en 1974 par JERNE et dont la validité est aujourd'hui démontrée. Elle est illustrée par la figure 24.

De la même façon, tout **TCR arbore dans sa région variable des antigènes qui sont appelés clonotypes**. Des **anticorps anticlonotypes** peuvent se fixer sur ce TCR, bloquant la reconnaissance du peptide antigénique et par là la réponse immune.

Figure 23 - DÉROULEMENT DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

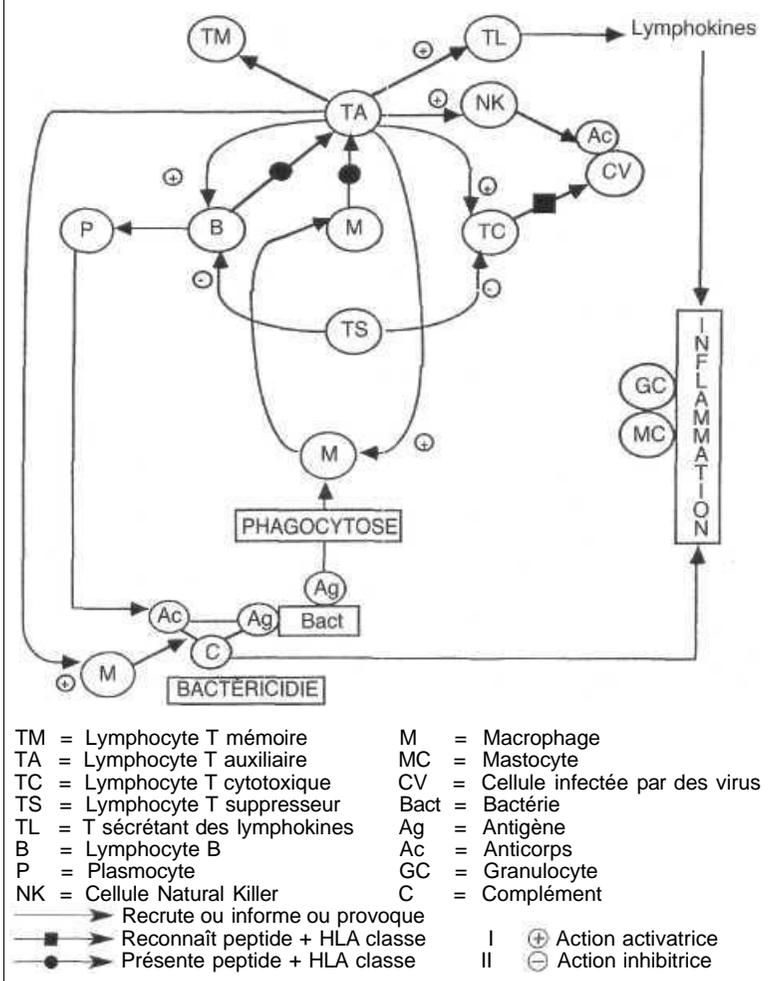
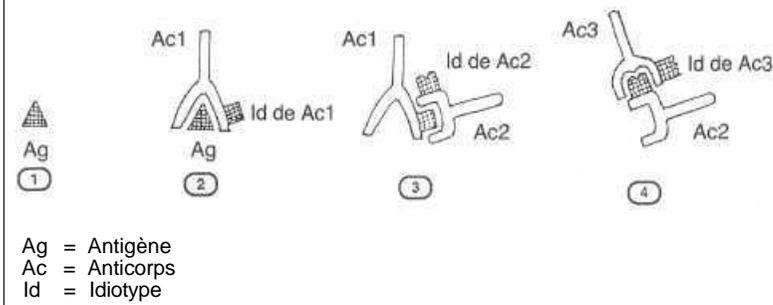


Figure 24 - NOTION D'IDIOTYPES ET D'ANTI IDIOTYPES



L'action des TS

Cette variété de T est capable d'arrêter la réponse immunitaire par plusieurs voies :

* L'activation de **TS spécifiques de l'antigène** qui vont inhiber les TA et les B du clone concerné. Nous avons vu plus haut qu'il s'agit de certains T CD4 (TH2) et de certains T CD8.

* L'activation de **TS spécifiques des idiotypes des Ig et des clonotypes du TCR** qui viennent secondairement ajouter leurs effets inhibiteurs.

8. Caractères principaux de la réponse immunitaire

La réponse immunitaire possède deux caractères majeurs :

1) Elle est spécifique

Une structure précise appelée antigène est captée, présentée, reconnue et suscite une action effectrice dirigée précisément contre elle.

2) Elle est dotée d'une mémoire

L'activation de lymphocytes T et B mémoire explique qu'à chaque nouveau contact avec l'antigène, la réponse immunitaire augmente. Ceci est parfois dangereux, comme dans certaines allergies. Ceci est plus souvent bénéfique, permettant la destruction des agresseurs bactériens ou viraux et les vaccinations.

9. Interactions entre système immunitaire, système nerveux et système endocrinien

Mise en évidence de ces interactions

On sait depuis longtemps qu'il existe des **influences réciproques entre les cellules immunes, nerveuses et endocrines**. J'en citerai quelques exemples :

* **Action du système nerveux sur la réponse immunitaire** : certains neuropeptides libérés au niveau des terminaisons nerveuses stimulent ou inhibent la réponse immune.

* **Action des cellules immunes sur les cellules nerveuses** : certaines cytokines produites au cours d'une infection provoquent la fièvre, la diminution de l'appétit, des troubles du sommeil.

* **Action des glandes endocrines sur la réponse immunitaire** : la TSH (Thyroid Stimulating Hormon = hormone stimulant la thyroïde) et la prolactine stimulent la production d'anticorps, les glucocorticoïdes inhibent tous les composants de la réponse immune.

* **Action des cellules immunes sur les glandes endocrines** : les interférons *a*, *b* et *γ* augmentent la production de glucocorticoïdes et d'androgènes par les corticosurrénales, l'IL-2 et l'IL-6 augmentent la sécrétion de CRF (Corticotropin Releasing Factor = facteur libérant la corticostimuline hypophysaire) par l'hypothalamus.

Et on pourrait aussi trouver des exemples d'action des cellules nerveuses sur les glandes endocrines, et vice-versa. Le lecteur désireux de connaître les forts nombreuses interactions entre les trois systèmes qui sont

aujourd'hui connues, peut consulter les revues générales très documentées de REICHLIN (1993) et BLALOCK (1994).

Mécanismes de ces interactions

La **commande exercée par le système nerveux central sur les glandes endocrines** est expliquée depuis longtemps. Le cerveau agit sur l'hypothalamus, l'hypothalamus agit sur l'hypophyse, l'hypophyse agit sur les glandes endocrines : thyroïde, surrénales, testicules et ovaires.

Les interactions entre les trois systèmes sont réalisées par des **contacts directs** entre cellules immunes d'une part, cellules nerveuses ou endocrines d'autre part, contacts rendus possibles par des molécules d'adhésion. Cependant le principal moyen de communication est constitué par des **messagers qui vont se fixer sur des récepteurs membranaires** :

Certains médiateurs fabriqués par l'un des systèmes (neuropeptides pour le système nerveux, cytokines pour le système immunitaire et hormones pour le système endocrinien) **rencontrent des récepteurs sur les cellules des deux autres systèmes.**

B. LA RÉACTION INFLAMMATOIRE

1. Définition

L'inflammation est un **mécanisme de défense contre certaines agressions**, d'origine infectieuse ou non infectieuse. L'inflammation est une réaction des tissus vascularisés, permettant l'accumulation de plasma et de cellules spécialisées au site de l'agression. Dans ce processus, interviennent principalement les polynucléaires neutrophiles, les monocytes/macrophages et de nombreux médiateurs.

L'inflammation **n'est pas spécifiquement dirigée contre un antigène et ne possède pas de mémoire.** Elle n'augmente pas d'intensité en cas de nouveau contact avec l'agresseur.

2. La réaction inflammatoire aiguë

Elle a été fort bien décrite par RUSSO-MARIE (1989) :

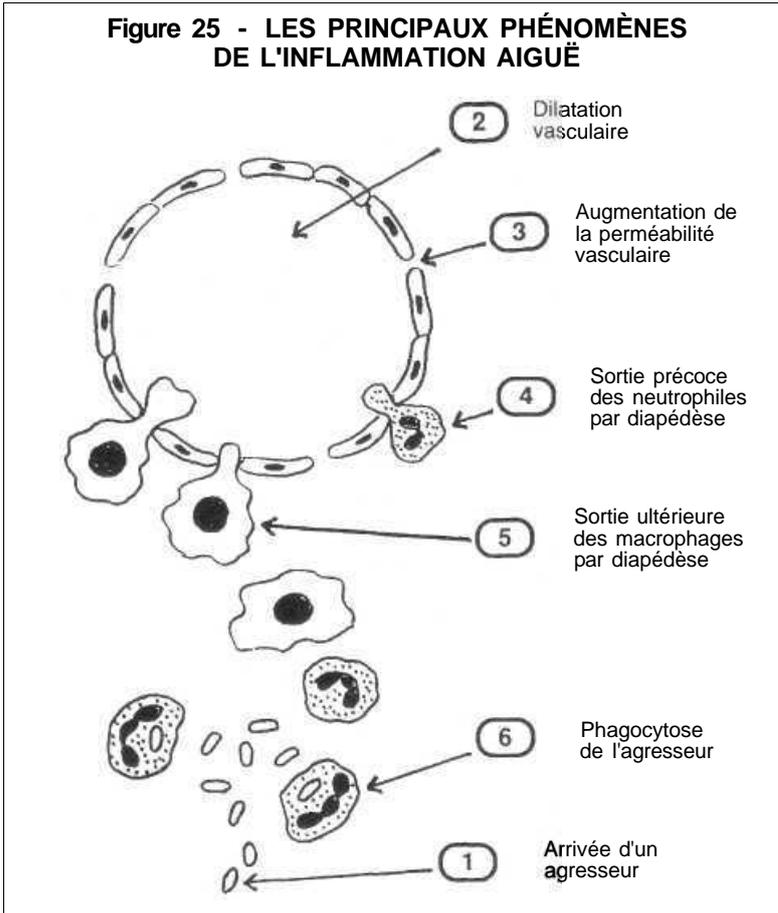
* Dans la zone agressée, **les vaisseaux se dilatent**, permettant un apport en forte quantité de plasma et de cellules spécialisées.

* **La perméabilité** des capillaires et des veinules **augmente**, autorisant la sortie de plasma générateur d'œdème et de leucocytes, d'abord des **polynucléaires neutrophiles**, plus tard des **macrophages**.

* Les leucocytes, attirés par des substances chimiques, **migrent** vers l'agresseur et le **phagocytent**, ce qui signifie qu'ils le captent, l'ingèrent et le détruisent.

Les phénomènes successifs de l'inflammation aiguë sont représentés sur la figure 25. La phagocytose est fatale aux neutrophiles qui meurent en même temps que les bactéries, pour prendre l'exemple d'agresseurs fréquents, l'ensemble constituant le pus. Par contre, les macrophages survivent en règle générale à la phagocytose.

De **nombreux médiateurs** participent à l'inflammation aiguë. Certains sont **d'origine plasmatique** :



- * Système des kinines.
- * Système du complément.
- * Système de la coagulation.
- * Glycoprotéines d'origine hépatique, comme la protéine C réactive.

D'autres médiateurs sont **d'origine cellulaire**. Les uns sont déjà présents dans certaines cellules et sont libérés au cours du processus inflammatoire :

- * Histamine.
- * Sérotonine.
- * Protéines cationiques.
- * Défensines.
- * Protéases.

Les autres sont fabriqués au moment de l'inflammation, à partir de phospholipides membranaires, sous l'influence d'une enzyme, la phospholipase A :

- * Prostaglandines (PG).
- * Leucotriènes (LT).
- * PAFacéther.

Je me contente de citer ces médiateurs, sans énumérer leurs diverses actions, qui n'ont pas une importance majeure pour la plupart des lecteurs de cet ouvrage. Enfin **plusieurs cytokines** participent à l'inflammation aiguë, surtout l'IL-1 et les TNF.

3. La réaction inflammatoire chronique

Bien étudiée par RUSSO-MARIE (1989), l'inflammation chronique peut s'installer de deux manières :

1) **Elle peut succéder à une inflammation aiguë**, par exemple lorsque l'organisme ne parvient pas à éliminer un agent infectieux. Les neutrophiles ne jouent plus aucun rôle et laissent la place aux monocytes/macrophages et aux lymphocytes. Le tissu conjonctif prolifère autour du site infecté pour s'opposer à la dissémination du germe.

2) **Elle peut être d'emblée chronique**, par exemple en cas d'infection par le bacille de Koch ou de présence de graisses ou de corps étrangers stériles. Les **macrophages** et les **lymphocytes** prédominent, avec formation d'un **tissu granulomateux, puis fibreux**.

4. Inflammation et immunité

Il est classique d'opposer la réaction inflammatoire et la réponse immunitaire :

* La première, non spécifique et dépourvue de mémoire, est considérée comme un mode de défense précoce, rapidement mobilisable contre toutes agressions.

* La seconde, spécifiquement dirigée contre un antigène et pourvue d'une mémoire, est considérée comme un mode de défense plus tardif, mais aussi mieux adapté à l'agresseur.

Sur le plan des **différences**, on peut ajouter que :

* La réaction inflammatoire a des **cellules** qui lui sont propres, les polynucléaires neutrophiles. Elle dispose aussi de **médiateurs** particuliers : kinines, système de la coagulation et de la fibrinolyse, glycoprotéines d'origine hépatique, histamine, sérotonine, composants lysosomiaux et granulaires, prostaglandines, leucotriènes, PAF acéther.

* La réponse immunitaire a aussi ses **cellules** propres : les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules NK. Ses **voies effectrices** sont spéciales avec action cytotoxique de la perforine des TC et du constituant C9 du complément, guidé vers sa cible par la fixation de l'anticorps sur l'antigène. Enfin une **cytokine**, l'IL-2 est uniquement impliquée dans la réponse immune.

Mais on relève aussi de **nombreux points communs** entre l'inflammation et l'immunité :

* Les **monocytes/macrophages** jouent un rôle essentiel dans les deux phénomènes. Par la phagocytose, l'émission de cytokines, la transformation en cellules opposant un barrage à une agression chronique, ils participent à la réaction inflammatoire. Par la présentation de peptides aux TA, l'émission de cytokines, l'activation qui les transforme en cellules effectrices, ils participent à la réponse immunitaire.

* Les **anticorps** et le **complément** ne sont pas seulement les moyens d'action utilisés par la réponse immunitaire humorale. Ils interviennent aussi dans l'inflammation, car :

a) Le fragment Fc de certains anticorps (IgG1 et IgG3) et le facteur C3 du complément permettent l'accrochage à l'agresseur des polynucléaires neutrophiles et des macrophages.

b) Les IgE sont les principaux responsables de la dégranulation massive des polynucléaires basophiles et des mastocytes.

* La **grande majorité des cytokines** ont un impact à la fois sur l'inflammation et sur l'immunité.

Il ne faut donc pas s'étonner si **les deux processus sont très souvent intriqués** :

* Tantôt l'inflammation précède l'immunité, selon un schéma classique.

* Tantôt l'immunité précède l'inflammation, comme dans certaines maladies auto-immunes, en particulier la polyarthrite rhumatoïde.

5. Les radicaux libres

Beaucoup des notions qui vont être exposées ont été tirées des articles de BOREL et coll. (1988), FULBERT et CALS (1992).

Définition

Les radicaux libres (RL) sont des atomes ou des molécules présentant **un électron célibataire sur leur orbite externe**. Ces **RL** ont une **durée de vie très brève** : 1/1000 à 1/10 000 de seconde. Pour retrouver une structure stable, les RL doivent réappairier leur électron isolé. Pour cela, **ils arrachent un électron** à d'autres molécules. L'espèce agressée devient à son tour radicalaire, initiant un **processus en chaîne** (LEHUCHER-MICHEL et coll. 2001).

Principaux radicaux libres

Il existe des radicaux libres soufrés, nitrogénés, phosphorés ou carbonisés. Mais les principaux radicaux libre sont les **formes activées de l'oxygène**. CHEESEMAN et SLATER (1993) (WINROW et coll. 1993) (LEHUCHER-MICHEL et coll. 2001). On en distingue six :

- * L'anion superoxyde O_2^- .
- * L'eau oxygénée H_2O_2 .
- * Le radical hydroxyle $HO\cdot$.
- * L'oxygène singulet O_2 .
- * L'oxyde nitrique NO.
- * L'acide hypochloreux ClHO.

Production physiologique des radicaux libres

Les RL sont produits dans trois cas :

* Lors des **transferts d'électrons**, au niveau de la chaîne respiratoire dans les mitochondries.

* En cas d'exposition au soleil, par action des **rayons UV**.

* Au cours de la **phagocytose**, par les **polynucléaires neutrophiles** et les **macrophages** (BABIOR 2000).

Ces cellules disposent de quatre enzymes générateurs de RL :

- a) NADPH oxydase pour O_2^- .
- b) Superoxyde dismutase pour H_2O_2 .
- c) Nitric oxyde synthase pour NO.
- d) Myeloperoxydase pour ClHO.

Action des radicaux libres

Ce sont des **agents oxydants très agressifs**. Ils ont, selon les circonstances, des effets favorables ou des effets nocifs, constituant le **stress oxydant**.

a) *Effets favorables*

* Les RL interviennent dans la **destruction des bactéries**, dans les vésicules de phagocytose.

* L'oxyde nitrique a une **action cytotoxique** sur les cellules malignes, les champignons, les protozoaires, les helminthes, les mycobactéries, mais non les bactéries extracellulaires (WINROW et coll. 1993).

* Certains RL agissent comme des **seconds messagers**. Ainsi NO qui, à l'état dissous, franchit aisément les membranes cellulaires (CREPEL et LEMAIRE 1995), remplit de multiples rôles (VERGELY et ROCHETTE 2002) :

- Au niveau des cellules endothéliales : **vasodilatateur**, par relaxe du muscle lisse vasculaire.

- Au niveau des neurones : **neurotransmetteur**

- Au niveau des macrophages : induction de certaines réactions dans le cadre de la **réponse immunitaire** et de la **réponse inflammatoire**.

Les multiples capacités de NO lui ont valu d'être désigné molécule de l'année 1992.

* Les RL ont aussi des **actions indirectes sur la signalisation intracellulaire**, en activant certains facteurs de transcription et en inhibant d'autres (MOREL et BAROUKI 1998).

b) *Effets nocifs destructeurs*

Les RL peuvent orienter leur action oxydante agressive contre les constituants de l'organisme. Ils s'attaquent à plusieurs cibles, potentiellement donneuses d'électrons qui stabiliseraient les électrons célibataires :

* Certaines **enzymes**, ce qui peut retentir sur une cascade de réactions enzymatiques.

* D'autres protéines, en particulier les **facteurs de transcription**.

* Les **anticorps**.

* Les **acides nucléiques**, aussi bien les ARN que l'ADN, ce qui va gêner la synthèse des protéines

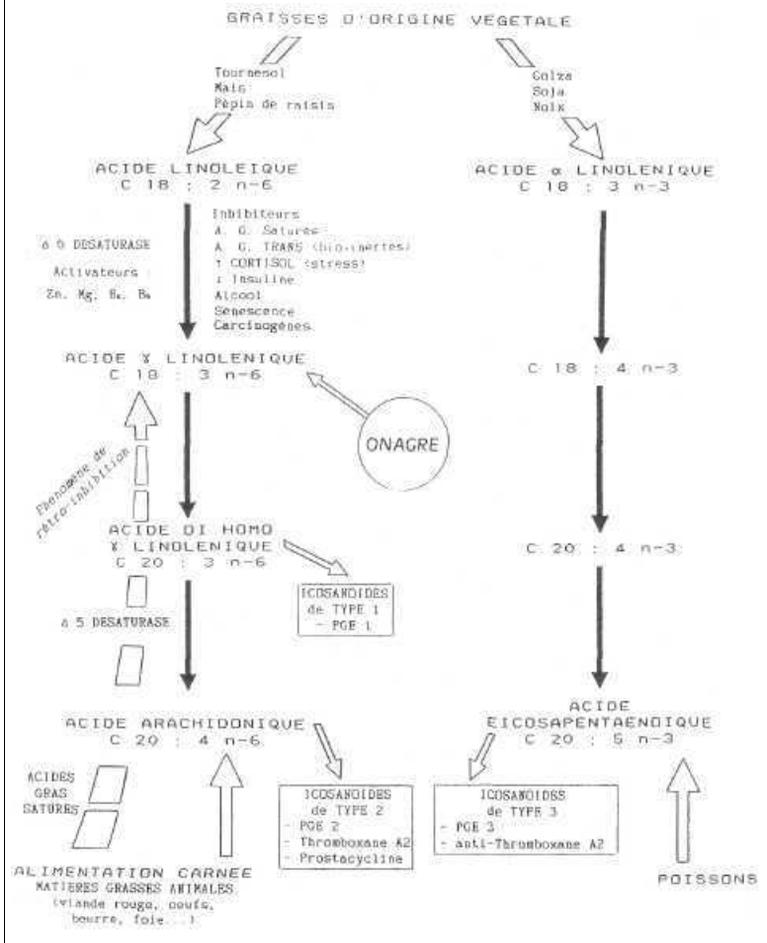
* Certains éléments du **tissu conjonctif** (collagène, élastine, acide hyaluronique), ce qui aboutit à la sclérose et à la fibrose, indices du vieillissement.

* Les acides gras polyinsaturés des phospholipides des **membranes** plasmique et intracellulaire, avec lésions du cytoplasme, du noyau et d'autres organites, avec risque de mort cellulaire.

Enfin les RL **oxydent les LDL** (mauvais cholestérol) ce qui est une étape clef dans l'initiation de l'athérosclérose.

Figure 26 - BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS

D'après C. LAGARDE (1992)



c) Effets nocifs métaboliques

La destruction préférentielle des acides gras polyinsaturés au niveau des membranes cellulaires peut **déséquilibrer la synthèse des prostaglandines** (figure 26) :

- * Diminution des PGE1 qui dérivent de l'acide linoléique, via l'acide γ linoléique.
- * Diminution des PGE3 qui dérivent de l'acide α linoléique.
- * Augmentation des PGE2 qui dérivent de l'acide arachidonique.

L'excès de PGE2 et le déficit de PGE1 ont été accusés de favoriser la réaction inflammatoire chronique, donc de pérenniser certaines maladies comme la polyarthrite rhumatoïde.

Protections contre les radicaux libres

Elles sont de deux ordres : endogènes et exogènes :

a) *Protections endogènes*

Plusieurs enzymes éliminent les RL avant qu'ils aient pu détruire les éléments cellulaires. Ce sont :

- * La superoxyde dismutase cytoplasmique activée par Cu ou Zn.
- * La superoxyde dismutase mitochondriale activée par Mn.
- * La catalase, activée par Fe.
- * La glutathion peroxydase activée par Se.
- * La quinone réductase.

Les deux premières et la cinquième éliminent l'anion superoxyde. La troisième et la quatrième éliminent l'eau oxygénée (SIMONIAN et COYLE 1996).

b) *Protections exogènes*

Certains facteurs, amenés par l'alimentation et surtout les végétaux, s'opposent à la production de RL (LEHUCHER-MICHEL et coll. 2001) :

- * **Vitamine E**,
- * **Vitamine C**, anti O₂⁻, anti OH⁻, anti 1/2 O₂
- * Bétacarotène (**provitamine A**) et lycopène, anti 1/2 O₂
- * **Flavonoïdes**,
- * Thiols, anti O₂⁻, anti OH⁻,
- * Chélateurs de métaux, anti OH⁻
- * Certains minéraux : Fe, Zn, Cu, Se, Mn.

* D'autres facteurs fixent les RL. Ce sont les diverses substances qui leur servent de cible. Leur introduction dans l'alimentation permet d'introduire des **leurres** qui détournent les RL avant qu'ils aient attaqué les cellules. Ce sont les **piégeurs de RL**.

L'excès de radicaux libres

La production de RL est un phénomène physiologique. Ce qui est dangereux, c'est l'accumulation de RL en excès. Celle-ci peut être due à plusieurs causes :

a) *Excès de production de RL*

Secondaire à la pénétration dans l'organisme de certaines molécules étrangères, nommées **xénobiotiques** : tétrachlorure de carbone, éthanol, alloxane, anthracyclines, nitrofurantoïne, phénols, nitrates, ozone, insecticides.

b) *Déficit des protections endogènes*

Il est rarement dû à un **déficit enzymatique** :

- * Carence quantitative.
- * Carence qualitative : alloenzyme peu efficace.
- * Destruction exagérée de l'enzyme par les RL.

Il est généralement dû à un **déficit d'un ou plusieurs métaux** servant de cofacteurs aux enzymes : Cu, Zn, Mn, Fe, Se. Ce déficit peut avoir plusieurs origines, la principale étant une alimentation mal composée. Signalons aussi que les stress favorisent la fuite urinaire de divers métaux.

c) *Déficit des protections exogènes*

Apport insuffisant par l'alimentation de vitamines, de flavonoïdes et de substances leurres.

Rôle des radicaux libres en pathologie.

Les trois variétés de pathologies étudiées dans cet ouvrage (auto-immunité, encrassage, élimination) sont souvent associées à une **libération excessive de RL**. Celle-ci est responsable d'une bonne partie des **lésions** et des **anomalies** rencontrées dans ces diverses maladies.

Dans l'**auto-immunité**, la réponse immunitaire est accompagnée d'une **réponse inflammatoire**, où interviennent les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, grands producteurs de RL.

Dans l'**encrassage**, l'inflammation est inconstante et tardive. Mais on peut imaginer que la cellule encombrée de molécules nocives essaie de les rejeter dans le milieu extracellulaire. Pour cela, elle met en œuvre des **réactions énergétiques inhabituelles**, génératrices de RL.

Dans l'**élimination**, l'envahissement d'un émonctoire par de nombreux leucocytes provoque une **inflammation**, avec pour corollaire l'émission de nombreux RL.

Dans les multiples maladies envisagées dans ce livre, je ne reviendrai pas systématiquement sur la participation des RL à leur développement et à leur chronicité. Mais le lecteur ne doit jamais oublier l'**importance du stress oxydant**, qui a d'ailleurs à juste titre mobilisé bien des chercheurs.

C. TOLÉRANCE ET AUTO-IMMUNITÉ

Pour que l'organisme humain fonctionne normalement, les lymphocytes doivent tolérer les cellules normales, éliminer les cellules altérées et les agresseurs venus de l'environnement.

1. La tolérance

Les antigènes se distinguent en trois catégories :

* Les antigènes normaux appartenant à l'individu, qui sont les **antigènes « soi »** ou **autoantigènes**.

* Les antigènes anormaux appartenant à l'individu, qui sont les **antigènes « soi altéré »**, correspondant aux antigènes tumoraux exprimés par les cellules cancéreuses.

* Les antigènes n'appartenant pas à l'individu, qui sont les **antigènes « non soi »**. Ils se subdivisent en **alloantigènes** présents chez d'autres individus de la même espèce (sang transfusé ou organe greffé provenant d'un autre homme) en **hétéroantigènes** ou **xénoantigènes** présents, soit chez des individus d'une autre espèce (chimpanzé, souris, bactéries, virus, etc.), soit sur des molécules venues de l'environnement (aliments, médicaments, etc.).

Et l'on parle de la même manière d'**autoanticorps**, d'**alloanticorps** et d'**hétéroanticorps** ou **xénoanticorps**, selon le type d'antigène vers lequel ils sont dirigés.

Un organisme normal doit tolérer les autoantigènes. Or, il existe au départ des clones lymphocytaires correspondant à ces autoantigènes. La

tolérance est obtenue par plusieurs moyens s'adressant essentiellement aux lymphocytes T :

* **La délétion clonale.**

Les lymphocytes T effectuent au cours de la vie fœtale un stage dans le thymus. Ils entrent en contact avec les cellules épithéliales thymiques. Celles-ci vont séparer les lymphocytes T en deux groupes : ceux spécifiques des antigènes extérieurs qui sont conservés et ceux spécifiques des autoantigènes qui sont supprimés.

* **L'anergie clonale.**

Une minorité des lymphocytes T autoréactifs échappent à la délétion clonale. Ils reçoivent alors des signaux qui les rendent non réactifs aux autoantigènes. Ces lymphocytes T deviennent endormis ou quiescents.

* **La suppression.**

Certains lymphocytes T dits suppresseurs sont capables en cas de besoin, d'inhiber la réponse d'autres lymphocytes T aux autoantigènes.

Quant aux lymphocytes B, leur tolérance est obtenue essentiellement par anergie clonale et action des TS.

2. L'auto-immunité

L' auto-immunité physiologique

Chez l'individu normal, la tolérance pour les autoantigènes n'est pas absolue. Elle est complète au niveau des lymphocytes T, mais non des lymphocytes B. **10 à 30 % des B fabriquent des autoanticorps.** La plupart de ces autoanticorps sont des IgM polyspécifiques, n'ayant qu'une faible affinité pour les autoantigènes. Ils sont donc **inoffensifs.**

La maladie auto-immune

Si l'auto-immunité est physiologique, la maladie auto-immune est pathologique. Elle est caractérisée par une réponse immunitaire cellulaire et/ou humorale dirigée contre diverses cellules ou constituants de l'individu. **Cette réponse est agressive, susceptible de créer des lésions ou des anomalies de fonctionnement de divers organes,** ce qui se traduit par des anomalies cliniques et biologiques permettant le diagnostic de la maladie auto-immune.

Les autoanticorps mis en évidence dans les maladies auto-immunes sont initialement des IgM, ensuite des IgG, ayant une spécificité précise et une forte affinité pour les autoantigènes.

Critères définissant les maladies auto-immunes

Pour affirmer le caractère auto-immun, il faut théoriquement :

- * Avoir identifié l'autoantigène et l'autoanticorps.
- * Avoir prouvé que la maladie peut être transmise par les lymphocytes et/ou par les autoanticorps.

Ces critères me semblent trop restrictifs. Ils manquent dans de nombreux états pathologiques pourtant estimés comme auto-immuns. Pour ma part, **je considère comme auto-immune toute maladie où existe une réponse immunitaire qui ne peut s'expliquer par la présence de micro-organismes entiers ou de tumeurs et qui entraîne des lésions ou un dysfonctionnement de certaines cellules ou de certains tissus.**

Parmi les arguments en faveur d'une origine auto-immune, je retiens particulièrement :

- * La présence d'un infiltrat lymphocytaire dans l'organe cible.
- * L'association de la maladie avec certains gènes HLA-DR ou même HLA-B (voir « Le système HLA »).
- * L'expression aberrante des molécules HLA de classe II sur les cellules de l'organe cible (voir « Le système HLA »).
- * Une réponse favorable aux immunosuppresseurs.

Certaines affections auto-immunes **touchent électivement un organe**, alors que d'autres **ont des cibles multiples**, des formes intermédiaires existant entre ces deux extrêmes. Le lecteur trouvera sur le tableau VI la liste des maladies auto-immunes, en allant de celles qui sont le plus spécifiques d'organes à celles qui le sont le moins.

Les maladies auto-immunes touchent **environ 7 % des individus**. Leur fréquence, leur chronicité, la gravité des lésions qu'elles entraînent, leur résistance fréquente aux médicaments font de ces affections un véritable fléau.

Rôle des autoanticorps

Comme l'observent NAPARSTEK et PLOTZ (1993), les autoanticorps ont une signification variable selon les cas :

a) *Certains autoanticorps ne sont pas nocifs*

Ils ne sont pas la cause de la maladie, mais sa conséquence. La destruction de cellules par le processus auto-immun libère des autoantigènes qui induisent la production d'autoanticorps. Comme exemple de ces **anticorps «témoins»**, citons la plupart des nombreuses variétés d'autoanticorps identifiés dans le diabète sucré juvénile.

b) *D'autres autoanticorps ont un rôle pathogène*

Ils peuvent s'avérer dangereux de trois manières :

1) Certains autoanticorps vont se **lier à des récepteurs** :

- * Récepteur de la TSH dans les maladies de Basedow et de Hashimoto.
- * Récepteur de l'acétylcholine (Ach) dans la myasthénie.
- * Récepteur de l'insuline dans le diabète sucré de type I.

L'occupation du récepteur par l'anticorps **empêche l'action normale du ligand**.

2) Certains autoanticorps sont **opsonisants** :

- * Soit directement, lorsqu'il s'agit d'IgG1 ou d'IgG3.
- * Soit indirectement, lorsqu'ils fixent le complément.

Ceci permet la fixation des macrophages qui ont des récepteurs pour le fragment Fc des IgG et pour C3, et par suite la **phagocytose**. Ce mécanisme explique la destruction des hématies dans les anémies hémolytiques auto-immunes et des plaquettes dans le purpura thrombocytopénique idiopathique.

3) Certains autoanticorps forment avec les antigènes des **complexes immuns (CI)**. Ces CI peuvent avoir des effets néfastes, lorsqu'ils sont de grande taille, avec un excès d'antigène, un anticorps de faible affinité et

Tableau VI - LISTE DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Cette liste est établie en allant des maladies les plus spécifiques d'organes à celles qui en sont le moins spécifiques.

Maladies	Antigènes cibles
Thyroïdite de Hashimoto	Thyroglobuline, microsomes
Maladie de Basedow	Récepteur de la TSH (5)
Maladie d'Addison (1)	Cortico surrénale
Insuffisance hypophysaire	Hypophyse
Anémie de Biermer	Muqueuse gastrique, facteur intrinsèque
Spondylarthrite ankylosante	Enthèses
Arthrites réactionnelles	Enthèses
Rhumatisme psoriasique	Enthèses, cartilage, synoviale
Uvéite antérieure aiguë	Chambre antérieure de l'œil
Rétinochoroïdopathie Birdshot	Choroïde, rétine
Polychondrite atrophiante	Cartilage
Certaines stérilités	Spermatozoïdes, ovaires
Diabète sucré juvénile	Ilots de Langerhans, insuline
Syndrome de Goodpasture	Membrane basale glomérulaire
Myasthénie	Muscle strié, récepteur de l'Ach (6)
Polymyosite	Muscle strié
Rhumatisme articulaire aigu	Myocarde, streptocoques
Pemphigus	Ponts intercellulaires de l'épiderme
Pemphigoïde bulleuse	Membrane basale de l'épiderme
Épidermolyse bulleuse acquise	Fibroblastes, kératinocytes
Dermatite herpétiforme	Gliadine, réticuline
Maladie coeliaque	Gliadine, réticuline
Pelade	Follicule pileux
Néphropathie membraneuse idiopathique	Glomérules rénaux
Néphrose lipidique de l'enfant	Glomérules rénaux
Néphropathie à IgA	Glomérules rénaux
Sclérose en plaques	Oligodendrocytes, myéline
Narcolepsie	Certaines cellules cérébrales
Certaines anémies hémolytiques	Hématies
Certaines granulopénies	Granulocytes
Purpura thrombocytopénique idiopathique	Plaquettes
Cirrhose biliaire primitive	Mitochondries
Hépatite chronique active (2)	Muscles lisses, noyaux, mitochondries, microsomes
Syndrome de Gougerot-Sjögren	Glandes lacrymales, salivaires, noyaux, SSA, SSB
Maladie de Horton (3) et PPR	Artère temporale, muscles des ceintures
Vascularite avec ANCA	Vaisseaux, myéloperoxydase, protéinase 3
Arthrite chronique juvénile (4)	Cartilage, synoviale, œil, noyaux
Polyarthrite rhumatoïde	Cartilage, synoviale, IgG, noyaux
Dermatomyosite	Noyaux, Jo1, muscles
Sclérodermie	Tissu conjonctif, noyaux, Sc170
Connectivite mixte	Noyaux, RNP
Lupus érythémateux discoïde	Noyaux
Lupus érythémateux disséminé	Noyaux, ADN, Sm, cardiolipine

(1) Il s'agit de la maladie d'Addison idiopathique, non tuberculeuse.

(2) Il s'agit de la forme auto-immune, non due à un virus.

(3) La maladie de Horton et la pseudopolyarthrite rhizomélique sont considérées comme deux aspects de la même affection.

(4) Il s'agit de la forme à début oligoarticulaire.

(5) TSH = Thyroid Stimulating Hormone ou hormone stimulant la thyroïde.

(6) Ach = Acetyl choline.

Ce tableau est inspiré de celui de ROITT (1985), mais avec de nombreuses modifications. J'ai ajouté certaines maladies que je considère auto-immunes et enlevé d'autres états que j'exclue de ce cadre. J'ai aussi ajouté certains antigènes cibles.

une aptitude à fixer le complément. **Ces CI vont se déposer** préférentiellement dans certains endroits : synoviale au cours de la polyarthrite rhumatoïde, capillaires des glomérules rénaux au cours du lupus érythémateux disséminé.

Sur les CI viennent se fixer des plaquettes, des polynucléaires neutrophiles, des macrophages avec libération de nombreux médiateurs de l'inflammation.

Rôle des lymphocytes T

Les lymphocytes T sont **plus souvent** que les autoanticorps **responsables de la réponse auto-immune pathogène** (YEATMAN et coll. 1992). C'est le cas par exemple dans la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et le diabète sucré insulino-dépendant.

L'implication des lymphocytes T est démontrée par plusieurs éléments :

- * **Présence d'infiltrats de T** au niveau des lésions de l'organe cible.
- * **Association fréquente des maladies auto-immunes avec certaines molécules HLA-DR et HLA-B** (voir au chapitre : « Le système HLA »). Sachant que la fonction des molécules HLA-DR est de présenter des peptides aux T CD4 et que la fonction des molécules HLA-B est de présenter des peptides aux T CD8, ces associations suggèrent évidemment une importance cruciale des lymphocytes T.

- * **Amélioration de la maladie par toutes les méthodes qui diminuent l'action des cellules T** : immunosuppresseurs ou déplétion des T au niveau du canal thoracique.

Les lymphocytes T exercent leur effet pathogène par **plusieurs moyens** : cytotoxicité, libération de cytokines, activation des macrophages (BACH 1993).

Conséquences de la réponse auto-immune pathologique

Le processus auto-immun a des répercussions **variables au niveau des organes**. BOTTAZZO et coll. (1986) distinguent plusieurs aspects :

- 1) La **destruction lente** provoquée, soit par des infiltrats de lymphocytes T, soit par certains autoanticorps. Les cellules normales sont remplacées par du tissu conjonctif. Exemples : diabète sucré juvénile, Gougerot-Sjögren.

- 2) La **stimulation**, lorsque certains autoanticorps se fixent sur des récepteurs à la place du ligand normal dont ils reprennent le rôle. Exemple : Basedow.

- 3) Le **blocage**, lorsque certains autoanticorps se fixent sur des récepteurs et empêchent la stimulation des cellules par le ligand normal. Exemple : myasthénie.

Origine des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont toujours **polyfactorielles**. Pour se développer, elles nécessitent la réunion de plusieurs facteurs : **génétiques, immunologiques, environnementaux, hormonaux et psychologiques**. Cependant, le mode d'intervention de ces divers facteurs demeure mystérieux. J'essaierai de démontrer plus loin qu'il est actuellement possible d'édifier une théorie globale sur le mécanisme des affections auto-immunes.

Quant au rôle respectif des autoantigènes et des hétéroantigènes dans la genèse du processus auto-immun, j'en débattrai ultérieurement dans les chapitres traitant de la polyarthrite rhumatoïde et des autres désordres auto-immuns.

D. LE SYSTÈME HLA

Ce système découvert en 1965 est aujourd'hui bien connu, car il a inspiré des milliers de travaux. Quelques revues générales sur ce système ont été rédigées en français : DAUSSET et PLA (1985), SEIGNALET (1986), COLOMBANI (1993).

Les gènes HLA codent pour des molécules HLA qui sont des glycoprotéines transmembranaires, porteuses des antigènes HLA. Ces molécules HLA ont un rôle clef dans le déroulement de la réponse immunitaire et dans le développement des maladies auto-immunes.

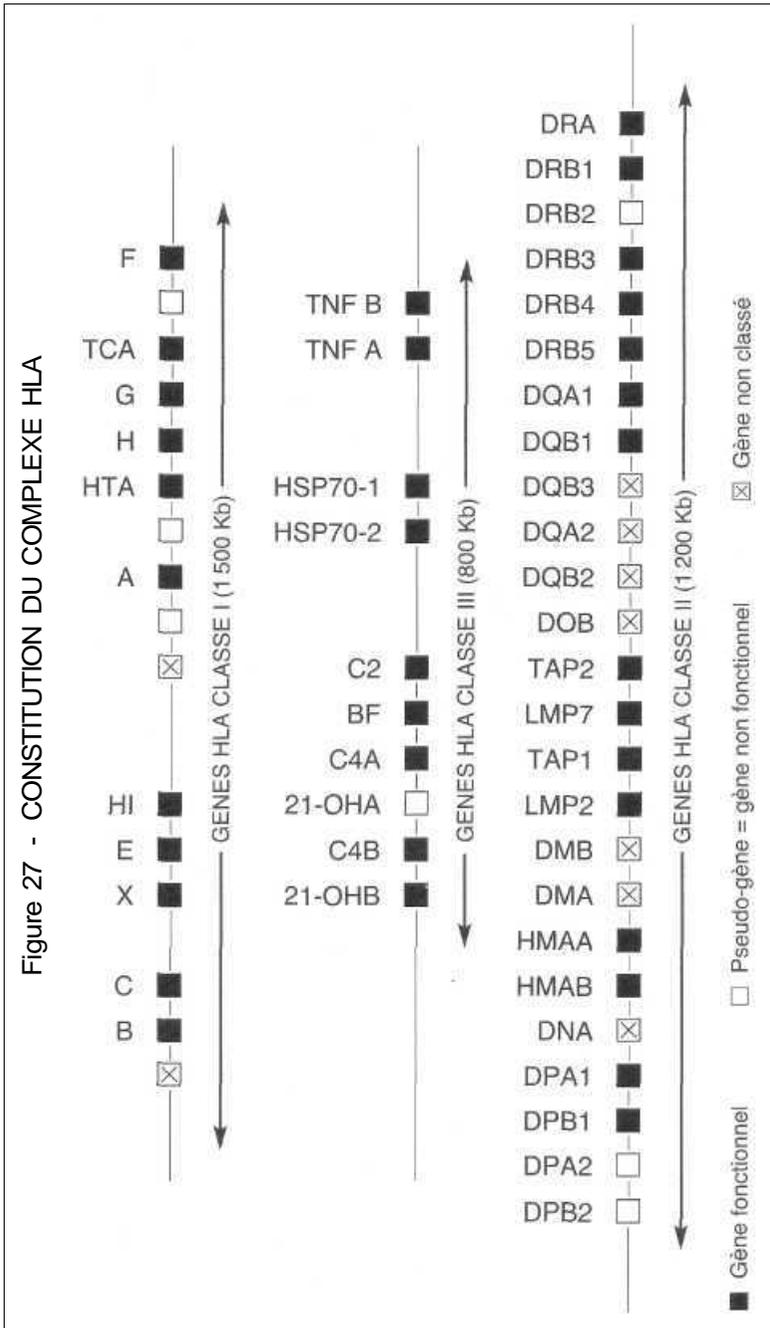


Tableau VII - LISTE DES GÈNES HLA

A1	Cw1	B7	B51	DR1	DQ5	DQ1	DP1
A2	Cw2	B81	B52	DR15	DQ6	DQ1	DP2
A3	Cw9	B8	B78	DR16	DR2	DQ2	DP3
A23	Cw10	B13	B53	DR17	DR3	DQ7	DP4
A24	Cw4	B18	B54	DR18	DR3	DQ8	DP5
A25	Cw5	B27	B55	B22	DR4	DQ9	DP6
A26	Cw6	B35	B56	DR11	DR5	DQ4	
A34	Cw7	B37	B57	B17	DR12		
A66	Cw8	B38	B58	DR13	DR6		
A11	Cw11	B39	B59	DR14			
A68		B41	B62	DR7			
A69		B42	B63	DR8			
A29		B44	B75	B15	DR9		
A30		B45	B76	DR10			
A31		B46	B77	DRBON			
A32		B47	B64	B14	DR51		
A33		B48	B65	DR52			
A74		B60	B67	DR53			
A36		B61	B71	B70			
A43		B49	B72				
A80		B50	B73				

Seuls sont mentionnés sur ce tableau les allèles identifiés par les méthodes sérologiques. Si l'on considère les techniques cellulaires, l'électrophorèse et la génétique moléculaire, il faut ajouter de nombreux allèles à chaque locus.

1. Les gènes HLA

Les gènes HLA sont rassemblés sur une **région unique**, située sur le bras court du chromosome 6. Cette région comporte de **nombreux locus** représentés sur la figure 27. Je limiterai mon étude aux gènes principaux :

- * **Gènes HLA de classe I** : HLA-A, HLA-B et HLA-C.
- * **Gènes HLA de classe II** : HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP.

Chaque être humain disposant de deux chromosomes 6, possède donc deux régions HLA, également nommées **haplotypes HLA**. L'un des haplotypes HLA provient du père et l'autre de la mère.

L'expression des gènes HLA est augmentée ou diminuée par des mécanismes régulateurs précis. Parmi les substances participant à la régulation des gènes HLA, il faut citer les **interférons**. Les interférons *a*, *b* et *y* augmentent l'expression des gènes HLA de classe I, mais seul l'**interféron y** est capable d'augmenter l'expression des gènes HLA de classe II. Ce médiateur peut même faire apparaître les molécules HLA de classe II sur les cellules qui normalement ne les expriment pas.

Chaque être humain possède deux allèles à chacun des six locus HLA principaux, ces deux allèles étant puisés dans une longue liste, car **les gènes HLA sont extrêmement polymorphes**. Par exemple :

A1, A2, Cw7, C inconnu, B7, B51, DR13, DR13, DQ6, DQ7, DP4 et DP inconnu.

La liste des allèles détectés par les techniques sérologiques est dressée sur le tableau VII. À chaque locus HLA se rattache une longue série d'allèles. Toutefois des techniques non sérologiques, basées sur la biochimie, la culture mixte de lymphocytes et la génétique moléculaire, permettent d'identifier un

Figure 28 - **STRUCTURE SPATIALE DE HLA-A2**
(MOLECULE HLA DE CLASSE I)
D'après BJORKMAN et coll. (1987)

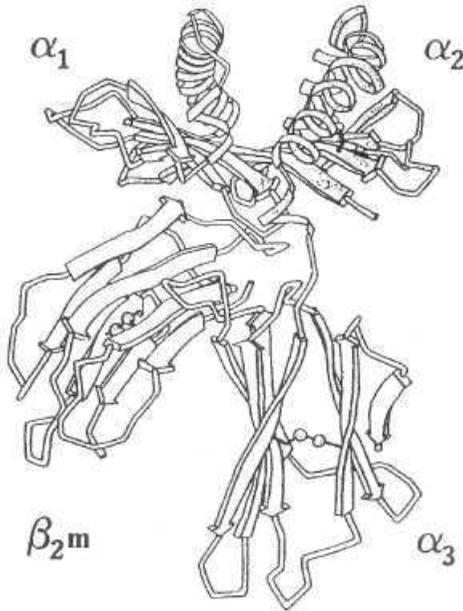
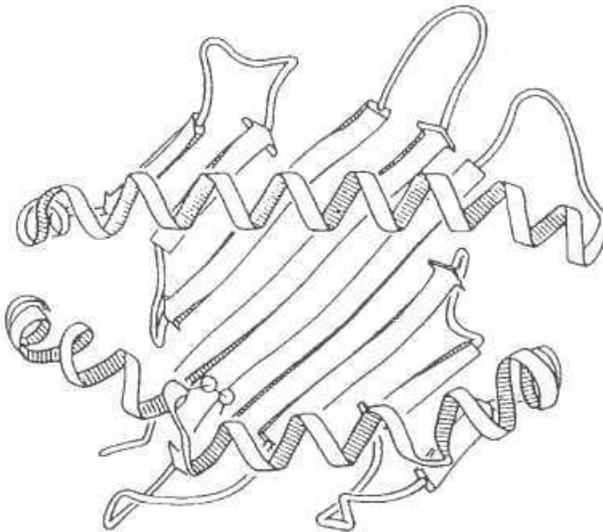


Figure 29 - **POCHE DE HLA-A2**
(SITE FIXATEUR DU PEPTIDE)
D'après BJORKMAN et coll. (1987)



nombre bien plus important encore d'allèles. Ainsi B27 se subdivise en huit variants et DR4 en cinq variants, sans compter les variants rares.

On conçoit l'immense variété des groupes HLA possibles. Le polymorphisme HLA est presque aussi discriminant que les empreintes digitales. Le polymorphisme HLA est aussi poussé que celui des anticorps (Ig) et celui du récepteur antigénique des lymphocytes T (TCR). Ces trois polymorphismes sont de loin les plus importants de l'organisme humain.

2. Les molécules HLA

Les molécules HLA sont des **glycoprotéines**, implantées dans la membrane des cellules où elles peuvent se déplacer.

Les molécules HLA de **classe I** sont **ubiquitaires**. Elles sont présentes sur presque toutes les cellules de l'organisme.

Les molécules HLA de **classe II** ont une distribution plus restreinte. Elles sont rencontrées essentiellement sur les CPA, principalement les monocytes/macrophages, sur les lymphocytes B et sur les lymphocytes T activés. En somme **sur les cellules qui participent à la réponse immunitaire**.

Des techniques de **cristallographie** ont permis d'établir la **structure tridimensionnelle** des molécules HLA de classe I (BJORKMAN et coll. 1987) (figure 28) et de classe II (BROWN et coll. 1993). Les parties polymorphes des molécules HLA se situent au pôle apical, le plus éloigné de la membrane cellulaire. On trouve dans cette région une cavité appelée site fixateur (figure 29), car elle **a pour fonction de se lier à un peptide, et à un seul à la fois** (KAHN 1989).

Les molécules HLA de **classe I** ont un site fixateur bloqué à chaque extrémité. Aussi ne peuvent elles se lier qu'à de petits peptides formés de **8 à 11 acides aminés**, et dans la plupart des cas 9 acides aminés. Les molécules HLA de **classe II** ont un site fixateur ouvert à chaque extrémité. Ceci les autorise à se lier à des peptides plus longs, comptant **13 à 25 acides aminés** en général.

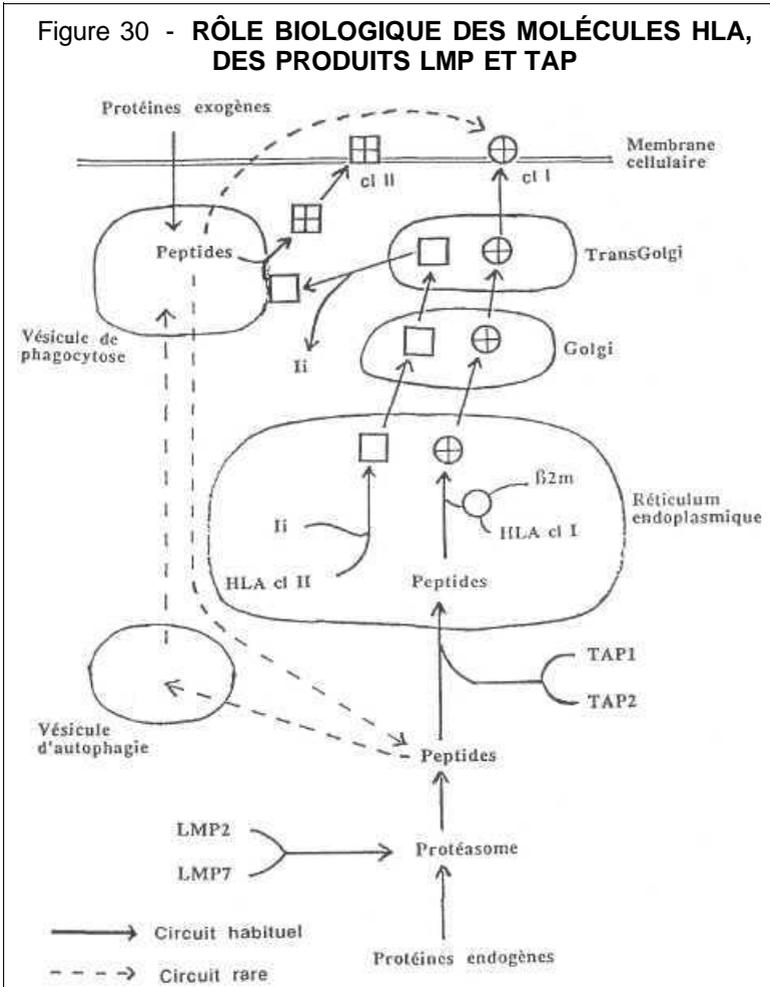
Le site fixateur change dans sa structure et dans sa forme d'une molécule HLA à une autre. C'est pourquoi **l'affinité pour un même peptide peut varier considérablement selon les molécules HLA**. Ainsi pour un peptide de 9 acides aminés X, l'affinité sera nulle pour HLA-B51, faible pour HLA-B13, moyenne pour HLA-B60 et très forte pour HLA-B8. Mais pour un peptide Y, le classement peut être tout différent.

3. Rôle des molécules HLA dans la réponse immunitaire

Rôle des molécules HLA de classe I

Les molécules HLA de classe I se lient, à l'intérieur des cellules, essentiellement à des **peptides endogènes**, provenant de protéines du soi ou de protéines virales. Le déroulement des phénomènes est le suivant (figure 30) :

* **Les protéines sont dégradées** dans le **cytosol** en peptides de 8 à 10 acides aminés. Cette dégradation est effectuée par un groupe d'enzymes appelé **protéasome**, qui constitue une véritable **pompe à peptides**. Les produits **LMP** codés par les gènes LMP2 et LMP7, situés dans la région HLA (figure 27) participent à l'action du protéasome. Ils confèrent aux peptides



une structure spéciale favorisant leur future liaison avec les molécules HLA de classe I.

* **Les peptides sont transportés** par les molécules **TAP**, codées par les gènes TAP1 et TAP2 de la région HLA (figure 27), jusqu'au réticulum endoplasmique dont ils franchissent la membrane.

* Dans le **réticulum endoplasmique** vont se réunir des **trios** : **molécule HLA** de classe **I** + **β2-microglobuline** + **peptide**. Une protéine dite « chaperon », la calnexine, retient les molécules HLA dans la lumière du réticulum endoplasmique jusqu'à leur assemblage avec la **β2-microglobuline** et le peptide.

* Les trios constitués, qui sont fort stables, sont ensuite **acheminés jusqu'à la surface cellulaire** avec les étapes suivantes : réticulum endoplasmique, Golgi, transGolgi, membrane plasmique. 45 à 90 minutes se déroulent entre le début de la synthèse des molécules HLA et leur appari-

tion sur la membrane. Le couplage avec la b_2 -microglobuline est nécessaire pour cette expression membranaire.

* La b_2 -microglobuline ne sert qu'à assurer la stabilité des **couples peptide + HLA classe I**. Ces couples sont **reconnus par le récepteur antigénique des lymphocytes T CD8**, soit essentiellement les T cytotoxiques, selon un processus décrit plus haut (figure 21).

Beaucoup plus rarement, des molécules de classe I peuvent se lier à des peptides exogènes : peptides bactériens ou peptides alimentaires. Ces peptides peuvent provenir de la circulation générale après avoir franchi la barrière intestinale ou avoir été régurgités, soit dans le milieu extracellulaire, soit dans le cytosol par des vésicules de phagocytose (figure 30).

Rôle des molécules HLA de classe II

Les molécules de classe II se lient, à l'intérieur des cellules, essentiellement à des **peptides exogènes** et donc non soi (bactéries, aliments, médicaments, pollens, etc.). Le déroulement des phénomènes est le suivant (figure 30) :

* **Endocytose** d'un agresseur ou d'une protéine.

* Dans une vésicule intracellulaire ou endosome, **dégradation** en milieu acide, par les peroxydases et les estérases contenues dans les lysosomes, engendrant des peptides de 13 à 25 acides aminés.

* Dans le **réticulum endoplasmique**, **synthèse** et assemblage des chaînes *a*, *b* et *y* constituant les **molécules HLA de classe II**.

* **Transport** des molécules de classe II jusqu'aux **vésicules endosomiques**, en empruntant le parcours suivant : réticulum endoplasmique, Golgi, transGolgi, vésicule d'endocytose.

* **Clivage de la chaîne invariante y** sous l'action d'une enzyme à pH5 et de molécules spécialisées appelées HLA-DM. Le site fixateur, qui était oblitéré par la chaîne *y*, devient disponible pour accueillir un peptide de 13 à 25 acides aminés. La **fixation du peptide** confère la stabilité au dimère *ab*.

* Neutralisation du pH et **transport des couples peptide + HLA classe II à la surface cellulaire**. Un délai de 3 heures s'écoule entre le début de la synthèse des molécules de classe II et leur expression sur la membrane plasmique.

* **Reconnaissance des couples peptide + HLA classe II par le récepteur antigénique des lymphocytes T CD4**, essentiellement les T auxiliaires, selon un processus décrit plus haut (figure 21).

Pour que cette présentation du peptide antigénique soit efficace, c'est-à-dire aboutisse à l'activation du TA, il faut un certain nombre de couples peptides + HLA classe II, **au moins 300 par cellule**, selon HARDING et UNANUE (1990), DEMOTZ et coll. (1990).

Plus rarement, les molécules de classe II se lient à des peptides endogènes (cellulaires, viraux). Les vésicules d'autophagie contenant des peptides endogènes peuvent fusionner avec les vésicules d'endocytose contenant des peptides exogènes. Ceci permet aux molécules de classe II de fixer des peptides des deux catégories.

4. HLA et auto-immunité

De fortes relations ont été mises en évidence entre le système HLA et les maladies auto-immunes. Ces relations sont de deux ordres : associations et expression HLA aberrante.

Associations entre HLA et maladies auto-immunes

Depuis 1972, des **associations certaines** ont été démontrées entre HLA et la grande majorité des états auto-immuns. Association signifie que la fréquence d'un ou plusieurs antigènes HLA est nettement plus élevée chez les malades que chez les sujets normaux. La **liste des associations** est recensée sur le tableau VIII. Le lecteur désireux de disposer de données plus approfondies peut se reporter aux revues générales de TIWARI et TERASAKI (1985), SEIGNALET (1989b).

Certaines de ces associations sont intenses. Ainsi DR 15 est détecté 98 fois sur 100 dans la narcolepsie et B27 90 fois sur 100 dans la spondylarthrite ankylosante. D'autres sont plus modérées. Le **risque relatif** exprime les chances pour un individu porteur de l'antigène HLA favorisant de développer la maladie au cours de son existence, en comparaison avec un individu dépourvu de cet antigène. Le risque relatif est parfois très augmenté. Ainsi un sujet possédant B27 a 141 fois plus de chances de contracter une spondylarthrite ankylosante qu'un sujet n'ayant pas B27.

Expression aberrante des molécules HLA de classe II

À l'état physiologique, comme nous l'avons dit plus haut, les molécules HLA de classe II sont présentes seulement sur la membrane des cellules participant à la réponse immunitaire : lymphocytes B, lymphocytes T activés, monocytes/macrophages et autres CPA.

En cas d'affection auto-immune, ces molécules apparaissent en fortes quantités sur les cellules de l'organe cible de la réponse auto-immune. Ce phénomène a été découvert par BOTTAZZO et coll. (1983) sur les thyrocytes au cours des maladies de Basedow et de Hashimoto. Il a été retrouvé pour :

- * Les cellules *b* des îlots de Langerhans du pancréas dans le diabète sucré juvénile.
- * Les canalicules biliaires dans la cirrhose biliaire primitive.
- * Les entérocytes des villosités intestinales dans la maladie coeliaque.
- * Les glandes salivaires dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.
- * Les synoviocytes et les chondrocytes dans la polyarthrite rhumatoïde.

Le seul médiateur capable à notre connaissance de faire apparaître les molécules HLA de classe II sur des cellules qui ne les possèdent pas est **l'interféron γ** . Cette notion a été largement prouvée in vitro. Elle a été confirmée in vivo par HAMILTON et coll. (1991), au niveau de la thyroïde dans le Basedow et le Hashimoto. Les thyrocytes exprimant HLA-DR sont au voisinage immédiat de lymphocytes T en train de produire l'interféron γ .

Comme nous l'expliquerons plus loin, les relations entre HLA et auto-immunité ont une **importance cruciale** dans la compréhension du mécanisme des maladies auto-immunes.

Tableau VIII - ASSOCIATIONS DÉMONTRÉES ENTRE HLA ET MALADIES AUTO-IMMUNES

	Antigènes HLA	% chez malades	% chez témoins	Risque relatif
Rétinohoréïdopathie birdshot	A29	90	6	141
Spondylarthrite ankylosante	B27	90	6	141
Fiessinger-Leroy-Reiter	B27	79	6	58,9
Spondylarthrite des inflammations intestinales	B27	77*	6	52,4
Arthrites réactionnelles	B27	71*	6	38,4
Arthropathies du psoriasis postuleux	B27	78*	6	55,5
Arthrite chronique juvénile (type spondylarthrite)	B27	90*	6	141
Uvéïte antérieure aiguë	B27	55	6	19,1
Rhumatisme psoriasique central	B27	50	6	15,7
	B38	21	4	6,4
	B13	23	5	5,7
Rhumatisme psoriasique périphérique	B38	17	4	4,9
	Cw6	75	16	15,7
Maladie de Behçet	B51	65	13	12,4
Thyroïdite subaiguë de De Quervain	B35	75*	15	17
Sclérose en plaques	DR15	70*	22	8,3
Syndrome de Goodpasture	DR2	70*	22	8,3
Narcolepsie	DR15	98	22	318,5
Épidermolyse bulleuse acquise +	DR2	80	22	14,2
Maladie coeliaque	DQ2(a)	95	22	173,7
Dermatite herpétiforme	DR3	72*	16	13,5
Myasthénie de type II	DR3	55*	16	6,4
Hépatite chronique active de type A (non HBs)	DR3	32	16	2,5
Maladie de Basedow	DR3	48	16	4,9
Thyroïdite de Hashimoto atrophique	DR3	50*	16	5,2
Maladie d'Addison auto-immune	DR3	50*	16	5,2
Déficit polyglandulaire auto-immun de type II	DR3	60*	16	7,9
Néphropathie membraneuse idiopathique	DR3	60	16	7,9
Lupus érythémateux disséminé	DR3	38*	20	2,5
	DR2	35*	22	1,9
Maladie de Gougerot-Sjögren isolée	DR3	65*	16	9,8
Polymyosite de l'adulte	DR3	50*	16	5,2
Dermatomyosite juvénile	DR3	40*	16	3,5
Pemphigus vulgaire (chez les Juifs)	DR4(b)	90	38	14,7
	DR4(c)	60	20	6
Polyarthrite rhumatoïde	DR1	38	20	2,5
	DR10	6	2	3,1
Polychondrite atrophante	DR4	60*	20	6
Maladie de Horton	DR4	45	20	3,3
Myasthénie de type I	DR5	60	30	3,5
Thyroïdite de Hashimoto hypertrophique	DR5	60*	30	3,5
Pemphigoïde bulleuse +	DR5	52	30	3,5
Arthrite chronique juvénile (type oligoarticulaire)	DR5	50*	30	2,5
	DR8	28*	5	7,4
Néphrose lipidique de l'enfant	DR7	70	28	6
Cirrhose biliaire primitive	DR8	36*	5	10
	DR3	70	20	9,3
Diabète sucré juvénile	DR4	60	16	7,9
	DQb57	Asp - homozygote		
	DQa52	Arg + homozygote		

Les fréquences antigéniques chez les malades et les témoins correspondent aux chiffres observés en France.

Les chiffres suivis de * sont approximatifs. Ils n'ont pas été mesurés sur un échantillon de malades français mais sont adaptés d'après les chiffres observés sur d'autres populations de malades Caucasoïdes.

+ Association probable mais non certaine.

(a) Tous les patients qui n'ont pas DQ2 ont DR53.

(b) Il s'agit du 2^e variant de DR4 (DRB1*04.02).

(c) Il s'agit des 1^{er}, 4^e et 5^e variants de DR4 (DRB1*04.01, 04.04 et 04.05).

CHAPITRE 9

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

« Tant que nous n'aurons pas compris la pathogénie de la destruction articulaire, nous ne pourrons pas modifier l'évolution de la maladie dans un sens favorable. »

Professeur Gunnar R. KRAAG.

« Bien que de nombreuses questions restent sans réponse, les microbes sont toujours le facteur déclenchant le plus vraisemblable de la polyarthrite rhumatoïde. »

Docteur Michèle DESSUREAULT
et Professeur Simon CARETTE.

A. PRESENTATION DE LA MALADIE

1. Circonstances de survenue

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le **rhumatisme inflammatoire le plus répandu**. Sa fréquence est de 1 % en France et dans les divers pays occidentaux. Elle est cinq fois plus forte dans certaines tribus d'Amérindiens et environ deux fois plus faible chez les Jaunes et les Noirs africains (ALARCON 1995). Elle touche **3 femmes pour 1 homme**. Elle peut survenir à tout âge, mais avec une prédominance pour la troisième et la cinquième décennies de la vie. La PR offre des associations avec plusieurs antigènes HLA : DR4, DR1, DR10 et DRU.

2. Symptomatologie et diagnostic

Le diagnostic de la PR est évident dans les formes typiques. Il est beaucoup plus délicat dans les formes modérées ou frustes. **Les critères actuels retenus pour porter le diagnostic sont ceux de l'American College of Rheumatology** qui sont exposés sur le tableau IX. Les **arthrites** se caractérisent par des articulations gonflées, douloureuses, rouges, chaudes et impotentes.

Certains signes biologiques sont également utiles pour affirmer l'existence d'une PR. Ce sont :

* L'accélération de la vitesse de sédimentation ;

* L'anémie de type sidéropénique, correspondant à une carence en fer dans les hématies ;

Tableau IX - CRITÈRES ACTUELS DE L'ACR POUR LE DIAGNOSTIC DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- 1 Raideur matinale articulaire et périarticulaire, pendant plus d'une heure.
 - 2 Gonflement d'au moins trois groupes articulaires.
 - 3 Arthrite des articulations des mains.
 - 4 Disposition symétrique des arthrites.
 - 5 Présence de nodules rhumatoïdes.
 - 6 Présence du facteur rhumatoïde : réaction du latex positive avec un taux au moins égal à 1/80, réaction de Waaler-Rose positive avec un taux au moins égal à 1/32.
 - 7 Images radiologiques caractéristiques sur les mains et les poignets.
- Au moins 4 de ces 7 critères sont exigés.
Les critères 1, 2, 3 et 4 doivent être présents depuis au moins six semaines.

* Les anticorps antinucléaires (fréquence 30 %) non accompagnés d'anticorps anti-ADN natif ;

* Les données du groupage HLA.

Malheureusement, les critères diagnostiques de l'ACR ne sont souvent remplis qu'à un stade assez avancé de la PR, alors que les lésions sont déjà importantes. Or si on a l'ambition de **traiter efficacement** la maladie, il faut porter un **diagnostic précoce**. C'est pourquoi certains auteurs (MEYER 1997) (DE BANDT 2002) (BERTHELOT et coll. 2002) ont proposé de s'appuyer sur :

a) **Des critères cliniques plus souples :**

* Arthrites touchant trois articulations et non plus trois groupes.

* Douleurs bilatérales à la pression des métatarso phalangiennes

b) La détection de **certaines anticorps** souvent présents dès les premiers stades de la PR :

* Anti kératine, nommés aussi anti stratum corneum, qui ont été affinés en anti filagrine, puis en anti peptides citrullinés, détectés 75 fois sur 100, et très spécifiques.

* IgG agalactosylées.

c) **L'IRM des mains et des pieds** qui visualise les érosions des os et des cartilages passant inaperçues sur les radiographies classiques.

3. Les lésions engendrées par la PR

Ces lésions sont aujourd'hui bien connues (MIOSSEC 1987). Elles affectent essentiellement le cartilage et la synoviale.

Au niveau du **cartilage**, on observe une destruction progressive des chondrocytes (cellules cartilagineuses) qui sont remplacés par du tissu fibreux.

La **synoviale** est la membrane qui tapisse les surfaces articulaires. Elle devient hypervascularisée et subit deux types d'agressions :

* Une **réponse immunitaire** avec des infiltrats de lymphocytes B, mais surtout de macrophages et de **lymphocytes T**, avec les cytokines sécrétées par ces cellules, essentiellement TNF *a* (tumor necrosis factor *a*) et **IL-1** (interleukine 1), mais aussi interféron γ , IL-6, IL-8, GM-CSF et quelques autres (FELDMANN et MAINI 2001) (LEE et WEINBLATT 2001).

* Une **réponse inflammatoire** avec des infiltrats de mastocytes, ostéoclastes et surtout de **macrophages** et de **polynucléaires neutrophiles**, avec les médiateurs libérés par ces cellules : histamine, kinines, sérotonine, pros-

taglandines, leucotriènes et principalement **enzymes protéolytiques**, en particulier métalloprotéinases, et **radicaux libres**.

Sous cette double agression, la synoviale formée normalement d'une seule couche de cellules (les synoviocytes), prolifère, constituant 6 à 10 couches, et s'étend comme une tumeur. C'est le **pannus** qui détruit au cours de son expansion capsule articulaire, ligaments, tendons, os et cartilages. Ceci grâce à l'action des enzymes protéolytiques et des radicaux libres, émis par les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, mais aussi certains **synoviocytes activés** qui se transforment pour ressembler aux fibroblastes et aux macrophages (YAMANISHI et FIRESTEIN 2001).

4. Mécanisme

Le mécanisme de la PR reste mystérieux. Elle est généralement considérée comme une affection **auto-immune**. Deux points seulement sont certains :

- * Le phénomène initial est la **réponse immunitaire** qui précède la réponse inflammatoire ;
- * Dans cette réaction immunitaire, les **lymphocytes T** jouent un rôle majeur.

5. Évolution

La PR se présente sous **trois aspects principaux** :

- * Les formes progressives sans rémissions nettes (70 %) ;
- * Les formes intermittentes avec poussées et rémissions (25 %) ;
- * Les formes malignes avec rhumatisme sévère et manifestations extra-articulaires, principalement atteinte vasculaire, nodules sous-cutanés, pleurésie, péricardite, syndrome de Gougerot-Sjögren (5 %).

Le pronostic est toujours très réservé sur le plan articulaire, bien qu'il existe des formes modérées et des formes sévères. Les destructions osseuses et articulaires aboutissent souvent à des **déformations importantes**, en particulier au niveau des mains et des pieds.

Le pronostic est toujours très réservé sur le plan articulaire, bien qu'il existe des formes modérées et des formes sévères. Les destructions osseuses et articulaires aboutissent souvent à des **déformations importantes**, en particulier au niveau des mains et des pieds.

La PR diminue l'espérance de vie, en moyenne de 7 ans chez les hommes et de 3 ans chez les femmes (MIKULS et SAAG 2001). Certains facteurs de mortalité sont augmentés de fréquence, soit à cause de la PR, soit à cause des médicaments administrés pour la traiter :

- * Infections.
- * Accidents vasculaires cardiaques ou cérébraux.
- * Cancers.
- * Ostéoporose.
- * Atteintes rénales.
- * Atteintes du tube digestif.

6. Traitement

La cause de la PR étant inconnue, **il n'existe pas de traitement étiologique**. Les médicaments que l'on administre visent généralement à diminuer

**Tableau X - ACCIDENTS POSSIBLES AVEC LES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS UTILISÉS
POUR LE TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

ACCIDENTS	MÉDICAMENTS	DIGESTIFS	CUTANÉS	MUSCULAIRES	RENAUX	HEMATOLOGIQUES	HEPATIQUES	MUSCULAIRES	PULMONAIRES	OCULAIRES	ALLERGIQUES	METABOLIQUES	NEUROLOGIQUES	ARTERIELLE HYPERTENSION	OLIGOSPERMIE	INFECTIEUX	ENDOCRINIENS	OSSEUX	PSYCHIQUE
	Antalgiques	++									+								
	AINS	++									+								
	Sels d'Or	+	+	+	++	++	+		+		+								
	D Penicillamine	+	+	+	++	+	+	++			+								
	Tiopronine	+	+	+	++	+		++			+								
	Pyritinol	+	+	+	++	+		++			++								
	Sulfasalazine	+				++									+				
	Hydroxychloroquine							+		++									+
	Ciclosporine	+			++	+	+					+		+					
	Methotrexate	+	+		+	++	++		++		+		+		+				+
	Corticoïdes	++	++					+		++		++	+			+	++	++	+
	Minocycline	++	+																
	Anti TNF α	++	+	+		+	+	+	++		++		++						+

+ accident rare ou bénin ++ accident fréquent ou grave.

Enfin tous les médicaments qui comportent une action immunosuppressive augmentent le risque de cancer.

l'immunité ou l'inflammation ou les deux à la fois. Ces médicaments ont plusieurs inconvénients :

- * À court terme, leur efficacité est inconstante et partielle. Ils soulagent parfois, mais ne guérissent pas.

- * À long terme, leur action n'a pas été prouvée et ils n'empêchent pas l'évolution destructrice du rhumatisme (SANY 1990) (PINCUS et CALLAHAN 1993).

- * Ils ne sont pas anodins et peuvent provoquer des accidents parfois graves. Les principales complications liées aux médicaments sont recensées sur le tableau X.

La multitude de médicaments proposés et leurs **résultats médiocres** expliquent qu'il y ait presque autant de stratégies thérapeutiques que de rhumatologues (DE BRANDT 2002).

Un progrès incontestable a été apporté au cours des dernières années par les **inhibiteurs du TNF α** : étanercept et infliximab (FELDMANN et MAINI 2001) (DAY 2002). Ils améliorent nettement une assez forte proportion de patients et sont généralement bien tolérés. Cependant un recul plus grand est nécessaire pour évaluer leur action à long terme sur la PR et vérifier qu'ils n'augmentent pas le risque d'infections et de cancers, le TNF α étant un rouage important des défenses immunologiques. De plus, on s'attaque à une conséquence de la PR et non à sa cause.

Il est donc essentiel d'essayer d'élucider le mécanisme de la PR, ce qui peut déboucher sur un traitement spécifique (causal) et efficace. En 1988, j'ai construit une théorie sur la pathogénie de la PR. Depuis lors, mes hypothèses ont été partiellement modifiées et certains détails ont été approfondis et peaufinés. Je présente ici la dernière version de cette théorie. Cette conception de la PR débouche en pratique sur son traitement par un régime alimentaire dont les remarquables résultats seront ensuite exposés.

B. LES ETAPES DU RAISONNEMENT

1. La PR est une maladie polyfactorielle

Son développement nécessite la réunion de plusieurs facteurs, les uns héréditaires, les autres venus du milieu extérieur. Cette notion est aisée à démontrer. Lorsqu'un malade a un **jumeau vrai**, issu du même œuf et possédant les mêmes gènes que lui, on sait que le jumeau a 30 % de chances de contracter la PR au cours de sa vie :

- * Ce chiffre est bien supérieur à 1 %, fréquence de la PR dans la population. Il existe donc des **gènes prédisposants** pour ce rhumatisme.

- * Cependant, dans 70 % des cas, le jumeau échappe à la PR. Ceci prouve que l'identité des gènes ne suffit pas et que d'autres éléments interviennent. Ceux-ci n'étant pas génétiques doivent venir de l'environnement.

Mon enquête a eu pour but d'identifier les **facteurs génétiques** et les **facteurs de l'environnement**.

2. Le premier gène de susceptibilité est HLA-DR

Cette assertion est clairement prouvée par plusieurs arguments :

1) **Les maladies auto-immunes sont presque toutes associées aux gènes HLA et le plus souvent HLA-DR.** Ceci signifie que, chez les malades, un ou plusieurs gènes HLA sont nettement plus répandus que chez les témoins normaux. La liste des associations est dressée sur le tableau VIII. **La PR est clairement associée aux gènes DR4, DR1, DR10 et DR14** (voir revue générale par SEIGNALET et ASSENS 1989).

2) **Le rôle biologique des protéines ou molécules HLA-DR** est aujourd'hui connu (BABBITT et coll. 1985) (GUILLET et coll. 1986) (Buus et coll. 1987). **Ces molécules se lient à des peptides** à l'intérieur des macrophages. Elles disposent d'une poche où peut se loger un peptide de 13 à 25 acides aminés (BROWN et coll. 1993). **L'affinité des molécules HLA-DR pour les peptides est très variable.** Ainsi pour un peptide X, DR1 aura une affinité dix fois plus forte que DR2 et cent fois plus forte que DR3. Mais les résultats sont tout différents avec un peptide Y.

Les couples HLA-DR/peptide sont transportés à la surface des macrophages et présentés aux lymphocytes T auxiliaires qui les reconnaissent grâce à un récepteur antigénique appelé **TCR**. Ces phénomènes sont schématisés sur les figures 30 et 31. Cette reconnaissance peut activer les T auxiliaires. C'est le point de départ de la réponse immunitaire.

3) Chez le sujet normal, les molécules HLA-DR sont présentes uniquement sur la membrane des cellules participant à la réponse immunitaire : macrophages, lymphocytes T activés et lymphocytes B.

Il n'en est plus ainsi au cours des maladies auto-immunes. Les molécules HLA-DR apparaissent en grand nombre sur les cellules qui servent de cibles à la réaction auto-immune (BOTTAZZO et coll. 1983). Cette **expression aberrante** a été constatée dans la PR, où les molécules HLA-DR sont exprimées sur les cellules de la synoviale (**synoviocytes**) (POULTER et coll. 1982) et du cartilage (**chondrocytes**) (JAHN et coll. 1987).

Un seul médiateur est capable de faire apparaître les molécules HLA-DR sur des cellules qui en étaient dépourvues. C'est **l'interféron γ** (BOTTAZZO et coll. 1986) (HAMILTON et coll. 1991). L'interféron γ est sécrété essentiellement par les lymphocytes TH1 sous l'influence de divers stimulants : viroses, lipopolysaccharides bactériens, stress, hormones féminines.

3. Un peptide a un rôle causal dans la PR

Les données que je viens d'exposer conduisent à une première conclusion. **La réponse immunitaire dirigée contre les articulations est induite par un peptide présenté aux T auxiliaires par les molécules HLA-DR arborées par les synoviocytes et les chondrocytes.** YOUINOU (1992) a bien mis en évidence la présence en grand nombre de T CD4, avec un TCR *ab*, dans la synoviale de PR.

Le problème majeur est donc de rechercher d'où provient le peptide causal.

4. Il pourrait s'agir d'un peptide non soi venu de l'intestin

Des facteurs environnementaux participent obligatoirement à la genèse de la PR. Pour pénétrer dans l'organisme, ils ne peuvent traverser la peau qui est trop épaisse et la plupart des muqueuses qui sont trop étanches.

Toutefois, deux muqueuses sont amincies et perméables, car leur fonction nécessite une communication entre le milieu extérieur et la circulation générale :

* Les alvéoles pulmonaires où l'oxygène est absorbé et le gaz carbonique rejeté.

* L'intestin grêle spécialisé dans l'absorption des produits de la digestion.

Le poumon est à écarter, car il est difficile d'incriminer dans la PR l'air que nous respirons. Il peut amener des virus, mais **je ne crois pas à la responsabilité des virus dans les désordres auto-immuns**. De nombreux auteurs ont recherché des virus dans la PR, le diabète sucré juvénile et la sclérose en plaques, mais ils n'ont jamais pu prouver leur présence.

L'intestin grêle est le suspect numéro un, et ceci pour deux raisons :

* Les facteurs de l'environnement y sont abondants : **aliments** en cours de digestion, nombreuses **bactéries** appartenant à plus de 400 espèces, aérobies ou anaérobies.

* La **muqueuse du grêle** constitue un filtre à la fois très étendu (100 et peut être 600 mètres carrés de surface) et très mince (1/40 de millimètre d'épaisseur). Elle est formée par une seule couche de cellules, les **entérocytes**, bien soudés les uns aux autres chez le sujet normal. Dans ces conditions, la barrière intestinale ne laisse passer que des acides aminés et très peu de peptides ou de protéines. Il n'en est plus ainsi dans la PR où l'on observe souvent des lésions de la muqueuse avec une atrophie de ses villosités et une augmentation de la perméabilité du grêle (GENDRE et coll. 1982) (O'FARRELLY et coll. 1988).

Dès lors un peptide non soi peut traverser la paroi intestinale et parvenir dans le sang. Si ce peptide n'est pas viral, force est d'admettre qu'il est alimentaire ou bactérien.

5. Le premier facteur de l'environnement est l'alimentation

L'influence de l'alimentation sur la PR est démontrée par deux arguments :

1° *Le jeûne améliore souvent la PR*

SKOLDSTAM et coll. (1979) ont soumis à un jeûne presque complet 16 malades et concluent à l'efficacité fréquente de cette mesure, au bout de 7 à 10 jours. LITHELL et coll. (1983), TRANG et coll. (1983), KROKER et coll. (1984), BÉRI et coll. (1988), PALMBLAD et coll. (1991), KJELDSSEN-KRAGH et coll. (1991) ont rapporté des résultats du même ordre.

2° *L'exclusion de certains aliments améliore souvent la PR*

Certains patients pratiquent spontanément un régime de restriction, notamment du lait, ayant constaté que la consommation de lait exacerbait leur symptomatologie.

PARKES et HUGUES (1981) relatent le cas d'une femme atteinte de PR très évolutive et résistant aux traitements classiques, rapidement soulagée par la réduction des produits laitiers. La réintroduction à fortes doses de ceux-ci a entraîné une prompt réactivation du rhumatisme.

Deux observations similaires ont été publiées, l'une de PR liée au lait, par PANUSH et coll. (1986), l'autre de PR liée au blé, par WILLIAMS (1981).

Quelques auteurs ont essayé, sans succès, des « manipulations » diététiques dans la PR :

* Régime lactovégétarien par SKOLDSTAM (1989) ce qui n'est pas surprenant, le lait ayant selon moi une probable responsabilité dans la P.R.

* Régime de Dong excluant additifs, conservateurs, fruits, viandes rouges, légumes, produits laitiers par PANUSH et coll. (1983). Notons que le blé n'a pas été écarté.

* Régimes d'exclusion dans l'hypothèse d'une allergie alimentaire, par DENMAN et coll. (1983). Là encore, les produits contenant du blé n'ont pas été supprimés.

Tableau XI - LISTE DES ALIMENTS LES PLUS SOUVENT DANGEREUX DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Aliments	% de sujets sensibles *
1 Maïs	56
1 Blé	54
3 Bacon/Porc	39
3 Orange **	39
2 Lait	37
1 Avoine	37
1 Seigle	34
3 Œuf	32
3 Bœuf	32
3 Café	32
1 Orge	27
2 Fromage	24
Pamplemousse	24
Tomate	24
Noix	20
Sucre de canne	20
2 Beurre	17
3 Agneau	17
Citron	17
Soja	17

* Un sujet est considéré comme sensible lorsque l'arrêt de l'aliment améliore la PR et lorsque sa réintroduction aggrave la PR.

La somme des pourcentages dépasse 100% parce qu'un individu peut être sensible à plusieurs aliments.

Si on désigne par 1 les céréales, 2 les produits laitiers et 3 les aliments cuits, on constate clairement que ces trois variétés de produits sont le plus souvent en cause.

** DARLINGTON a testé une population anglaise et on peut considérer qu'il ne s'agit pas des oranges crues mais de la confiture d'oranges.

Trois équipes ont, par contre, obtenu des résultats intéressants, en appliquant un protocole analogue. Évoquant une intolérance alimentaire, elles donnent à leurs malades une nourriture dont ont été exclus tous les aliments présumés à risque. Ceux-ci sont ensuite réintroduits un par un, en commençant par les moins suspects et en finissant par les plus dangereux. Dans les cas favorables, le régime privatif améliore la symptomatologie qui est réveillée par l'introduction de l'aliment dangereux. La suppression de ce dernier entraîne une rémission de la PR.

Ce procédé appliqué pendant quelques semaines a été suivi d'une forte proportion de succès :

- * 20 sur 22 pour HICKLIN et coll. (1980).
- * 33 sur 44 pour DARLINGTON et coll. (1986).
- * 10 sur 14 pour BERI et coll. (1986).

Le bénéfice obtenu persiste à distance. BERI rapporte que trois de ses patients poursuivent depuis dix mois leur régime excluant les aliments qui ne leur conviennent pas et sont toujours en rémission sans prendre de médicaments. Bien plus instructif encore est le bilan publié par DARLINGTON et RAMSEY (1991) car il porte sur 100 malades, dont les plus anciens remontent à 7 ans. 75 % des PR demeurent nettement améliorés et 33 % sont considérés comme guéris par le seul changement nutritionnel.

DARLINGTON (1991) a dressé une **liste des aliments dangereux** que j'ai reproduite sur le tableau XL Bien que les produits nocifs varient d'un individu à un autre, **les céréales, les laits animaux et les aliments cuits** sont très fréquemment en cause.

Un rôle direct de l'alimentation paraît peu probable

La fréquente efficacité de la diététique dans la PR suggère qu'un peptide alimentaire est l'agent causal du rhumatisme. C'est la première idée qui vient logiquement à l'esprit. C'est sur elle que j'avais construit ma théorie initiale (SEIGNALET 1989a). Pourtant, **il paraît impossible d'incriminer un peptide alimentaire unique dans la genèse de toutes les PR**, et ceci pour plusieurs raisons :

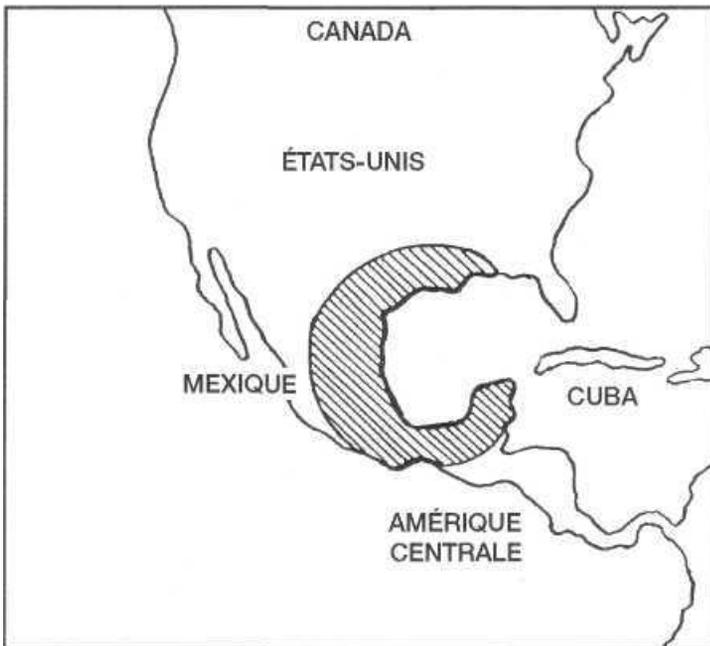
* Environ un quart des malades ne répondent pas aux manipulations diététiques (HICKLIN et coll. 1980) (DARLINGTON et coll. 1986) (BERI et coll. 1988).

* Le blé et le lait ne semblent pas posséder un peptide commun. De plus, d'autres aliments peuvent être dangereux, comme l'ont constaté HICKLIN et coll. (1980), DARLINGTON et coll. (1986), BERI et coll. (1988) et moi-même.

* Dans certains pays d'Afrique et d'Asie, le blé et le lait de vache sont peu ou pas consommés. Cependant la PR existe, même si la fréquence est en moyenne deux fois plus faible que chez nous (HOCHBERG 1981).

* **La P.R. est un rhumatisme relativement récent en Europe.** La première thèse portant sur ce rhumatisme est celle de LANDRE-BEAUVAIS et date de 1800. KAHN (1993), en étudiant les descriptions de la littérature et les tableaux des peintres, ne trouve aucun indice certain de l'existence de la PR avant cette époque. **La PR proviendrait du nouveau Monde**, si l'on en croit les solides arguments avancés par ROTSCCHILD et WOODS (1990). Des **squelettes d'Amérindiens** atteints de PR ont été authentifiés, datant de 3 000 à 5 000 ans, alors que le rhumatisme n'est détectable sur l'ancien Monde qu'à partir de 1785.

Or, les **Amérindiens ne cultivaient pas de blé et n'élevaient pas de bovins**. En somme, ils ne consommaient ni lait, ni blé, **et pourtant ils étaient atteints de PR** avec une fréquence identique à celle observée actuellement en Europe. Les principaux aliments venus d'Amérique sont la pomme de terre, le haricot, la tomate, le maïs, le chocolat et la dinde. Ils sont aussi

Figure 31 - **ORIGINE AMÉRICAINE DE LA PR**

La partie hachurée correspond à la région où ROTSCCHILD et WOODS (1990) ont découvert 35 squelettes d'Amérindiens présentant des lésions semblables à celles de la PR.

innocents, puisqu'aucun d'eux n'est supprimé dans mon régime sauf le maïs, facteur négligeable dans la nourriture européenne.

Et pourtant l'intervention d'un facteur de l'environnement dans la PR est démontrée par le fait suivant. La PR sévissait uniquement dans une région, véritable **croissant fertile**, couvrant le Yucatan, une partie du Mexique et le Sud des États-Unis (figure 31). Lorsqu'une tribu d'Amérindiens se divisait en deux groupes, l'un allant habiter la zone dangereuse, l'autre restant en dehors, seul le premier groupe était touché par la PR.

Finalement, le rôle direct d'un peptide alimentaire paraît improbable. Il faut donc penser plutôt à un peptide provenant d'un germe (SEIGNALET 1992b).

Une action indirecte de l'alimentation paraît plus plausible

L'alimentation moderne pourrait agir par deux mécanismes associés :

- * **Modification de la flore bactérienne du grêle** avec prolifération d'une bactérie dangereuse, agent causal de la PR.

- * **Agression de la muqueuse du grêle** entraînant des lésions des entérocytes et une perméabilité excessive de la paroi intestinale.

6. Le deuxième facteur de l'environnement est une bactérie intestinale

Plusieurs auteurs ont proposé une responsabilité des bactéries intestinales dans la PR. Citons parmi eux GULLBERG (1978), BENNETT (1978), INMAN

(1987), MIDTVEDT (1987) et PHILLIPS (1989). Plusieurs faits sont en faveur de cette conception :

a) L'effet favorable possible d'une antibiothérapie

CAPERTON et coll. (1990) ont nettement amélioré pendant plusieurs mois 5 PR sur 12 en leur administrant un antibiotique : la ceftriaxone. KLOPPENBURG et coll. (1994), O'DELL et coll. (2001) ont prescrit une tétracycline, la **minocycline** pendant au moins un an, respectivement à 35 et à 109 malades et 30 malades et ont obtenu un bénéfice significatif chez certains d'entre eux, après comparaison avec un placebo.

Les effets positifs des tétracyclines disparaissent lorsqu'elles sont injectées par voie intraveineuse (SAINT-CLAIR et coll. 2001). Ceci suggère que **l'antibiotique pris oralement a raréfié ou éradiqué une bactérie intestinale**. C'est aussi l'opinion de KJELDSSEN-KRAGH et coll. (1994).

b) La fréquence des arthrites au cours des affections intestinales chroniques

Qu'il s'agisse de l'iléite terminale de Crohn, de la rectocolite ulcéro-hémorragique ou de la constitution postchirurgicale d'une anse borgne où pullule une flore microbienne anormale.

c) La présence possible d'antigènes bactériens au niveau de la synoviale

L'arrivée d'antigènes d'origine microbienne jusqu'au niveau de la synoviale a été **démontrée dans les arthrites réactionnelles à Yersinia et à Salmonella** par GRANFORS et coll. (1989) (1990). Le germe est absent de l'articulation, comme l'atteste la négativité des cultures. Mais un peptide issu de ce germe a franchi la barrière intestinale pour venir jusqu'à l'articulation. Le même phénomène a été **constaté dans la PR** par VAN DER HEIJDEN et coll. (2000).

d) L'origine américaine de la PR

Une bactérie présente chez les Amérindiens a pu être transférée en Europe, à la faveur des **premiers échanges intensifs entre le nouveau et l'ancien continent, qui se situent justement en 1785** (ROTSCHILD et WOODS 1990). C'est à cette époque qu'ont lieu les premières exportations de produits d'origine américaine vers l'Europe. C'est aussi à ce moment que s'achève la guerre d'Indépendance et que les soldats anglais et français regagnent leurs pays.

e) Les arthrites expérimentales induites par des débris bactériens

Chez le rat, l'injection intrapéritonéale de débris membranaires de streptocoques (WILDE et coll. 1982) ou de germes anaérobies (SEVERIJNEN et coll. 1980) induit une arthrite sévère, proche de la PR humaine.

f) L'intervention possible d'un superantigène dans la PR

Je développerai plus loin cette hypothèse, mais on peut d'emblée souligner que la plupart des superantigènes connus sont portés par des bactéries intestinales : streptocoques, staphylocoques et yersinia.

g) L'aspect particulier de la flore fécale

De nettes différences sont observées dans la flore fécale, lorsqu'on compare les PR en poussée et les PR en rémission (KJELDTSEN-KRAGH et coll. 1994).

h) Le rôle protecteur de la flore intestinale normale

Dans plusieurs modèles animaux, VAN DEN BROEK et coll. (1992) ont constaté que des arthrites qui se développent aisément chez les sujets élevés en milieu stérile, n'ayant aucune bactérie dans l'intestin, n'apparaissent pas chez les sujets possédant une flore intestinale normale et bien développée.

Plusieurs bactéries ont été accusées de jouer un rôle causal dans la PR : mycobactéries, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, streptocoques, anaérobies. Mais la plus suspecte est à mon avis **Proteus mirabilis**. En effet, cinq équipes indépendantes (ERINGER et coll. 1985) (ROGERS et coll. 1988) (MURPHY et coll. 1991) (DEIGHTON et coll. 1992b) (CHOU et coll. 1998) ont fait les mêmes constatations :

- * Le titre des anticorps anti *Proteus mirabilis* est nettement plus élevé dans la PR que dans d'autres rhumatismes inflammatoires ou chez des témoins normaux.

- * Le titre des anticorps augmente lors des poussées de PR et diminue lors des remissions.

- * Ces phénomènes n'existent que pour *Proteus mirabilis*. Ils ne sont pas observés pour les anticorps dirigés contre d'autres bactéries, des virus ou des autoantigènes.

7. L'hyperperméabilité du grêle dans la PR et ses causes

a) Démonstration de l'hyperperméabilité du grêle

Dans la PR, on constate dans environ 50 % des cas :

- * Une traversée accélérée du polyéthylène glycol (SKOLDSTAM et MAGNUSSON 1991).

- * Un passage exagéré d'une protéine du lait de vache, la bêta-lactoglobuline (FAGIOLO et coll. 1989).

- * **Des anticorps contre les protéines du blé et/ou du lait** (O'FARRELLY et coll. 1988).

- * **Une activation des lymphocytes T contre les protéines du blé et/ou du lait** (SEIGNALET et RENARD, travail non publié).

En somme, un passage exagéré de grosses molécules est mis en évidence chez 50 % des patients. Pour un peptide de 13 à 25 acides aminés, nettement plus petit, il est possible que la proportion soit nettement plus élevée que 50 %.

De plus on a l'habitude d'explorer l'intestin grêle chez des sujets à jeun. Or il est possible que la muqueuse étanche au repos devienne trop perméable à l'effort, c'est-à-dire en période digestive. Pour prendre une comparaison, un insuffisant cardiaque peut ne pas être essoufflé au repos et devenir essoufflé à l'effort. Il est donc possible que la barrière intestinale soit affectée chez tous les patients souffrant de PR.

b) *Rôle de l'alimentation moderne*

Le mode actuel de nutrition des humains me paraît constituer la cause majeure de l'hyperperméabilité du grêle et de la formation de déchets alimentaires et bactériens dangereux qui franchissent les « mailles élargies » de la muqueuse intestinale.

Sans entrer dans des détails largement développés au chapitre 6, je rappelle les principaux problèmes posés par l'alimentation actuelle :

- * La consommation des laits animaux et de leurs dérivés.
- * La consommation de céréales domestiquées.
- * La cuisson de la plupart des produits.
- * L'extraction des huiles par des procédés critiquables.
- * La pollution par les additifs et autres substances.
- * L'irradiation de nombreux produits
- * Les carences assez fréquentes en minéraux et en vitamines.

Pour exercer sa fonction qui est la digestion des aliments, l'intestin grêle dispose :

- * D'enzymes chargées de scinder les protéines en acides aminés.
- * De mucus chargés de protéger les entérocytes contre les agents agresseurs présents dans la lumière intestinale.

Or, il est fort possible que les enzymes (BURGER 1988) et les mucus (SEIGNALET 1994) soient adaptés à la nutrition ancestrale et non à la nutrition actuelle.

L'inadaptation enzymatique aura pour conséquence une insuffisance digestive avec surcharge des entérocytes par un excès de peptides, protéines et autres déchets nutritionnels. **L'inadaptation des mucines** permettra à un aliment dangereux d'agresser la muqueuse intestinale et de la léser.

Ces lésions de la muqueuse intestinale ont été objectivées chez 50 % des sujets souffrant de PR, avant toute administration de médicaments anti-inflammatoires par GENDRE et coll (1982), O'FARRELLY et coll (1988). L'atteinte principale est constituée par une **atrophie des villosités**.

Il n'est pas nécessaire que la muqueuse intestinale présente de graves lésions pour devenir trop perméable. Une distension des lésions serrées suffit pour qu'un peptide pas trop volumineux se faufile entre les entérocytes.

c) *Rôle de l'interféron γ*

Un autre facteur capable d'amoindrir l'étanchéité intestinale est l'interféron γ . Ce médiateur peut se lier à des récepteurs au pôle basai des entérocytes (ADAMS et coll. 1993). Cette fixation provoque une **disjonction des liaisons entre les entérocytes**. Il s'ensuit un passage exagéré de macromolécules entre les entérocytes, sans que ceux-ci soient nécrosés ou abîmés.

8. Le troisième facteur de l'environnement est le stress

La poussée initiale et les poussées ultérieures de la PR sont souvent déclenchées par des stress. Les stress agissent sur les neurones et entraînent une libération de **neuropeptides**, dont certains influencent les réponses immunitaires (REICHLIN 1993) (KRONFOL 1993). Les stress induisent probablement une libération **d'interféron γ** , substance provoquant trois effets qui favorisent les poussées :

* Passage beaucoup plus important de **peptides de *Proteus mirabilis***, à travers les mailles élargies de la muqueuse du grêle.

* Induction de **l'expression des molécules HLA-DR** sur les synovio-cytes et les chondrocytes.

* **Activation des lymphocytes T CD4 +**, qui sont les responsables majeurs de la réponse immunitaire contre les articulations.

9. Le second gène de susceptibilité est lié au sexe féminin

Les calculs effectués par DEIGHTON et coll. (1989) montrent que les gènes HLA-DR représentent 37 % des facteurs héréditaires. Un second gène de susceptibilité doit être lié au sexe féminin, puisque la PR est trois ou quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. On peut suspecter le rôle favorisant des **œstrogènes** à doses moyennes (BRENNAN et SILMAN, 1995). On sait en effet que la PR :

* Est rare avant la puberté et après la ménopause (faibles doses d'œstrogènes).

* Est fréquente chez la femme en période d'activité génitale (doses moyennes d'œstrogènes).

* Connaît souvent une rémission au cours d'une grossesse (très fortes doses d'œstrogènes).

* Est plutôt améliorée par la pilule (œstrogènes artificiels inhibant la production des œstrogènes naturels).

Les œstrogènes pourraient agir **en augmentant la production d'interféron γ** par les lymphocytes T (GRASSO et MUSCETTOLA 1990). À l'inverse, la dihydrotestostérone diminuerait la production d'interféron γ par les lymphocytes T (ARANEO et coll. 1991). DA SILVA et coll. (1993) ont rapporté une fréquente diminution du taux de dihydrotestostérone chez les hommes atteints de PR. On sait aussi que l'administration d'androgènes améliore le rhumatisme.

10. Le troisième gène de susceptibilité pourrait correspondre à un groupe de gènes codant pour certaines enzymes et/ou de certaines mucines intestinales

Cependant des calculs récents de DEIGHTON et coll. (1992a) concluent que les gènes HLA et le sexe féminin représentent seulement les deux tiers du terrain héréditaire. Il faut donc admettre un troisième gène de susceptibilité. Peut-être s'agit-il plutôt d'un groupe de gènes.

Ces gènes pourraient coder pour une ou plusieurs alloenzyme protéolytiques d'origine pancréatique et/ou intestinale. On appelle alloenzymes les formes variables que peut adopter une enzyme selon les individus. Chez les sujets prédisposés, une ou plusieurs **alloenzyme peu efficace** couperaient mal certaines protéines et laisseraient persister un excès de peptides dans la lumière intestinale.

Il est également plausible que ces gènes codent pour certaines mucines intestinales. Le polymorphisme des mucines débouche probablement sur une inégalité entre les humains face à l'agression constituée par l'alimentation moderne. Il existe des centaines de mucines (PORCHET et coll. 1991), chacune d'elles semblant spécialisée dans la neutralisation d'un agresseur.

On conçoit que des **trous dans le répertoire des mucines** permettent à un aliment moderne ou à une bactérie d'attaquer la muqueuse du grêle.

C. UNE THÉORIE SUR LA PATHOGÉNIE DE LA PR

Les divers éléments que nous venons d'envisager permettent d'édifier une théorie sur le mécanisme du développement de la PR. Les **étapes** seraient les suivantes :

* **L'alimentation moderne** favorise la prolifération d'une flore intestinale perturbée dans laquelle est présente une importante population de **Proteus mirabilis**.

* **La dégradation** des Protéus mirabilis, spontanée ou provoquée par une réponse immunitaire des lymphocytes de la paroi du grêle, libère un peptide dangereux X.

* Certains aliments dangereux et certaines bactéries dangereuses **agressent la muqueuse de l'intestin grêle**.

* Chez les individus dont les enzymes, les peptides trifoliés, les mucines et les défensines n'assurent pas une protection suffisante, des entérocytes sont tués ou disjoints. Il se constitue une **hyperperméabilité de la paroi du grêle**.

* **Le peptide bactérien X traverse la barrière intestinale**.

* La structure de X induit une affinité de ce peptide pour les **synoviocytes** et les **chondrocytes**. X va donc s'accumuler préférentiellement dans ces cellules. Cette phase peut durer plusieurs années.

* Un **stress** ou des **œstrogènes** suscitent une **libération d'interféron** y au voisinage des articulations. L'interféron y fait apparaître les **molécules HLA-DR** sur les synoviocytes et les chondrocytes. Ces molécules se lient au peptide X et le transportent à la surface cellulaire. DR4, DR1, DR 10 et DR 14 qui ont une grande affinité pour X le fixent plus aisément que les autres molécules DR.

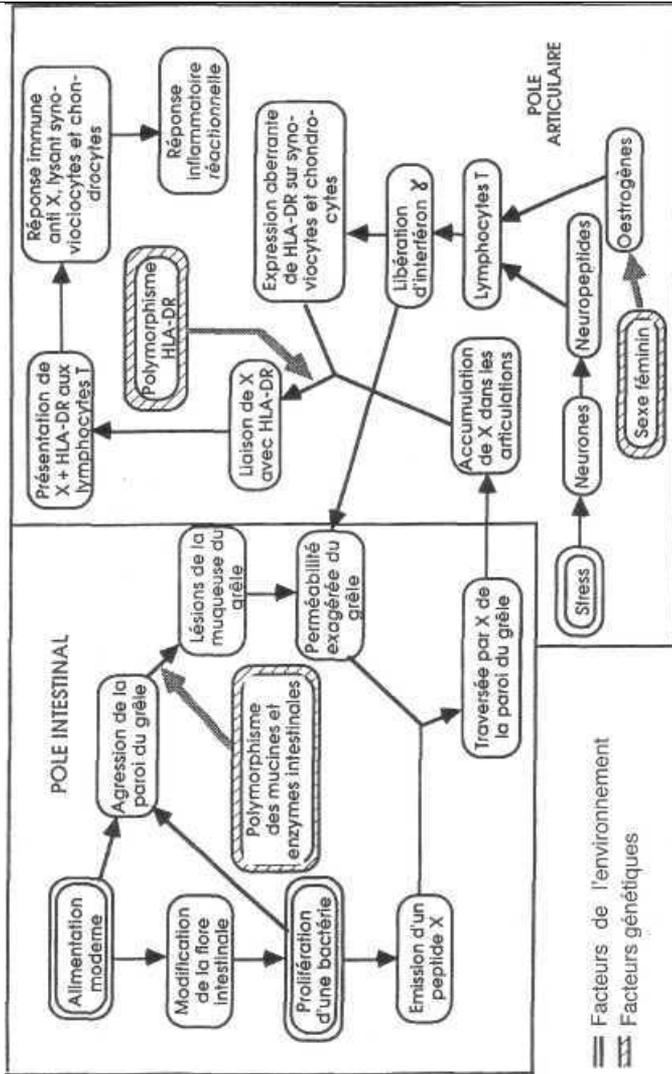
* Les **couples HLA-DR + X** sont reconnus par les **T auxiliaires** qui développent une **réponse immunitaire** contre X, ce qui entraîne la **destruction de synoviocytes et de chondrocytes**. Cette destruction libère des substances qui provoquent une **réponse inflammatoire**. La synovite se constitue.

* L'alimentation moderne favorise la prolifération de la bactérie dangereuse et l'augmentation de la perméabilité intestinale. **Le rhumatisme passe à la chronicité**. Cette pérennisation de la PR est favorisée par l'abondance des **dendrocytes** au niveau de la synoviale. Ces cellules sont capables de récupérer de nombreux antigènes libérés par la lyse des cellules et de les présenter pendant de longues périodes aux T auxiliaires.

Dans ce modèle, **une hétéro-immunisation contre un peptide étranger X aboutit à la destruction d'autocellules**. Jusqu'ici, l'événement est assez banal. De la même façon, une hétéro-immunisation contre un virus aboutit à la destruction des autocellules infectées, dans le modèle de ZINKERNAGEL et DOHERTY (1974). Dans les deux cas, il s'agit de **l'élimination du « soi altéré »**.

La différence entre la réponse antivirale et la réponse anti X est que la première est aiguë, de durée limitée alors que la seconde passe à la chronicité.

Figure 32 - UNE THÉORIE SUR LA PATHOGENIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
THÉORIE DU PEPTIDE ANTIGÉNIQUE



Ceci me paraît logique car, une fois les virus tués, la stimulation antigénique disparaît et la réaction immunologique s'arrête. Par contre, dans la PR, l'agression répétée du grêle par l'alimentation moderne se traduit par de nouvelles arrivées de X au niveau des chondrocytes, des synoviocytes et des CPA. **La stimulation antigénique est maintenue.** De plus, l'interféron γ libéré par les lymphocytes T activés maintient l'expression des produits de classe II sur les cellules cartilagineuses et synoviales.

Dès lors, des couples X + HLA classe II continuent d'être présentés par les chondrocytes et les synoviocytes aux TA, ce qui a plusieurs retentissements :

- * **Persistance de la réponse immunitaire**, avec nouvelles destructions cellulaires ;

- * **Persistance de la réaction inflammatoire** satellite, avec libération d'enzymes lysosomiaux, de LTB₄, de PGE₂ et de nombreux radicaux libres qui aggravent la lyse cellulaire ;

- * **Forte production de facteurs rhumatoïdes**, incapables d'arrêter la réponse immunitaire emballée ;

- * **Formation de nombreux complexes immuns**, dont certains fixent le complément. Beaucoup de ces complexes se déposent dans les articulations, car les synoviocytes possèdent des récepteurs pour le fragment Fc des IgG, pour C4b et C3b (PELTIER 1980). Ceci contribue à entretenir la synovite.

- * **Cicatrisation « vicieuse » de la synoviale** qui, sous l'impact des médiateurs libérés par les cellules lysées, les lymphocytes, les macrophages, les polynucléaires et les fibres nerveuses sensibles des régions articulaires (LOTZ et coll. 1987), prolifère pour former le pannus.

C'est l'**extension du pannus**, augmentant à chaque poussée, qui envahit l'articulation de la périphérie vers le centre, déborde sur les tissus périarticulaires et entraîne les lésions irréversibles des cartilages, des os, de la capsule articulaire, des ligaments et des tendons (SANY 1980).

L'ensemble de la théorie est schématisé sur la figure 32.

D. VARIANTES DE LA THÉORIE PATHOGÉNIQUE

Il n'est pas certain qu'un xénoantigène soit le responsable premier de la PR. On peut aussi accuser un **autoantigène**.

À l'état normal, l'organisme humain tolère ses propres antigènes. Mais, comme nous l'avons vu au chapitre 8, il persiste des clones de lymphocytes T spécifiques des autoantigènes. Heureusement, ces lymphocytes T ont reçu un message qui les rend inactifs. La réactivation d'un de ces clones pourrait expliquer la PR. Une telle **réactivation** pourrait être induite par plusieurs mécanismes : une réaction croisée, un superantigène ou certaines substances d'origine bactérienne.

1. L'hypothèse de la réaction croisée

Il est possible que le peptide bactérien X n'aille pas se déposer dans les articulations. X arrivé dans le sang induit une réponse immunitaire anti X. S'il existe sur les articulations un peptide du soi W de structure voisine de X (**similitude**), la réaction dirigée contre X pourrait aussi atteindre W. C'est ce qu'on nomme une **réaction croisée**.

Des travaux récents (SLOAN-LANCASTER et ALLEN 1996) (IGNATOWICZ et coll. 1997) (SOUTHWOOD et coll. 1998) ont montré qu'une même molécule HLA de classe II, tout comme un même TCR, pourraient se lier avec plus ou moins d'affinité à de nombreux peptides, dont certains fort différents. Il n'est dès lors plus obligatoire que X et W soient de structure voisine. **X et W peuvent avoir une structure assez éloignée.**

2. L'hypothèse du superantigène

Une autre conception consiste à attribuer la responsabilité de la PR, non plus à un peptide, mais à une protéine superantigène comme en possèdent plusieurs bactéries intestinales (MARRACK et KAPPLER 1990). Le superantigène peut se fixer, d'une part sur la chaîne α de la molécule HLA-DR, d'autre part sur la partie variable V de la chaîne b du TCR. Ce phénomène ne fait pas intervenir les sites fixateurs du peptide de HLA-DR et TCR, comme le montre la figure 33.

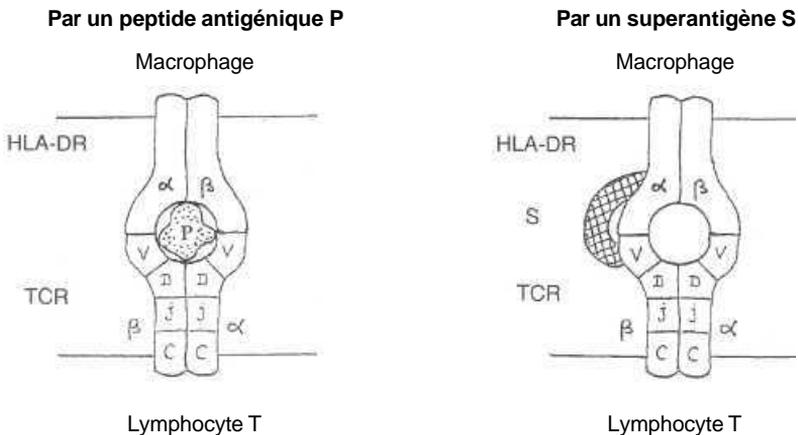
La liaison du superantigène avec le TCR active tous les lymphocytes T possédant le même segment V sur la chaîne β , soit un nombre très élevé. Le nombre de T activés est considérablement plus important que pour un peptide antigénique : 2 à 20 % des T contre 1 T sur 100 000 à un million. Parmi les cellules activées peut se trouver un clone spécifique d'un autoantigène W porté par les cellules articulaires. **Ce clone quiescent, endormi, anergique va se réveiller** et déclencher une réponse immunitaire contre les articulations (figure 34).

Le rôle causal d'un superantigène S provenant d'une bactérie intestinale est possible dans la PR. En effet :

* **Plusieurs bactéries intestinales peuvent libérer des superantigènes :** staphylocoque, streptocoque, Yersinia et d'autres à découvrir.

* La protéine superantigène peut traverser la paroi du grêle souvent trop perméable dans la PR.

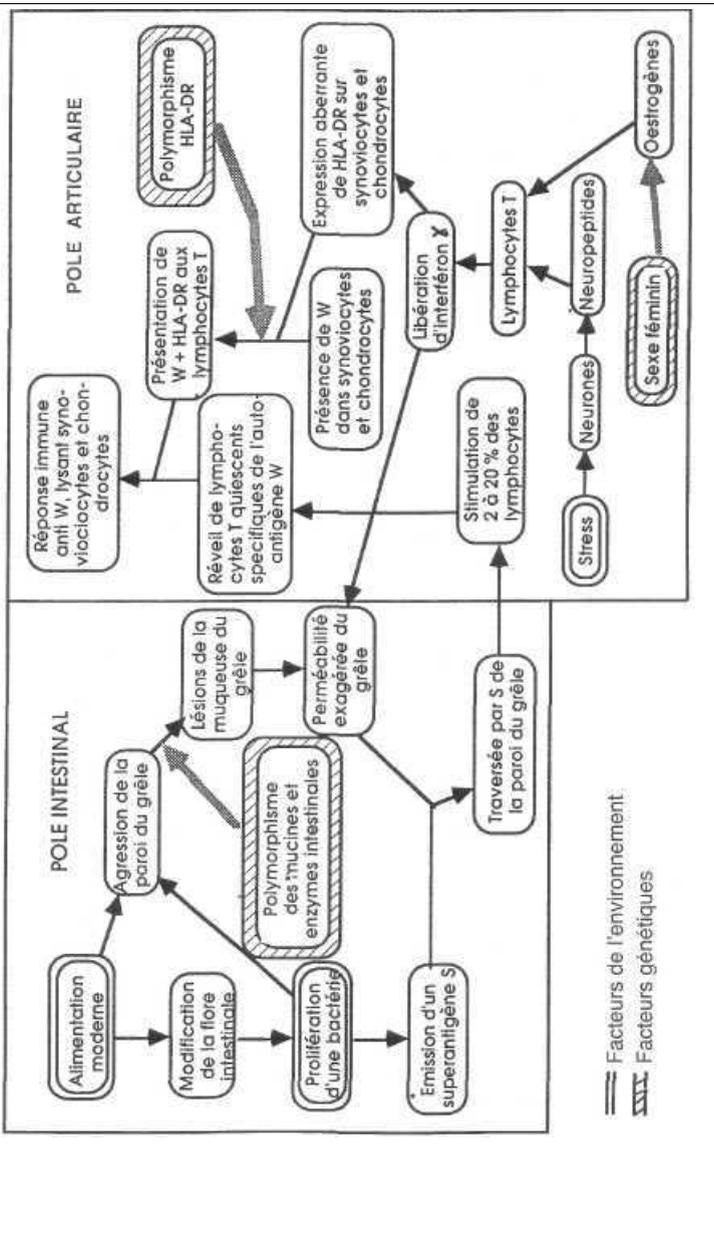
Figure 33 - **ACTIVATION DU LYMPHOCYTE T**



N'active que le clone spécifique du peptide, soit très peu de lymphocytes.

Active tous les clones ayant le même segment V β sur le TCR, soit beaucoup de lymphocytes.

Figure 34 - UNE THÉORIE SUR LA PATHOGÉNIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE
THÉORIE DE LA PROTÉINE SUPERANTIGÈNE



Si l'activation des T par le superantigène n'est pas restreinte par HLA-DR, par contre la présentation d'un autopeptide W aux T autoréactifs activés par le superantigène est restreinte par HLA-DR, et surtout par DR4, **DR1, DR10 ou DR14**.

3. L'hypothèse de substances bactériennes

Des lymphocytes T de souris spécifiques d'un autoantigène, mises en présence de **lipopolysaccharides** bactériens ou d'ADN bactérien, passent du stade quiescent au stade actif TH1, par un processus dépendant de l'IL-12 (SEGAL et coll. 1997). Un tel mécanisme est concevable pour la PR.

E. CONSÉQUENCES PRATIQUES DE CETTE THÉORIE

L'examen des figures 32 et 34 amène quelques réflexions :

1. Le danger vient de l'intestin

Qu'on admette une **action directe** du xénoantigène (dépôt de peptides bactériens dans les articulations), ou une **action indirecte** du xénoantigène entraînant une réponse immunitaire contre un autoantigène (réaction croisée, superantigène ou substances bactériennes), **dans tous les cas l'agent causal provient de l'intestin grêle**. La phase intestinale précède la phase articulaire. C'est à ce stade précoce qu'il faut agir.

2. Les médicaments classiques s'adressent à un stade trop tardif

Outre qu'ils ne sont pas dirigés contre la cause, les médicaments (sels d'or, D pénicillamine, méthotrexate, antimalariques, sulfasalazine, corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, etc.) s'attaquent à la réaction immunitaire et à la réaction inflammatoire qui se situent aux stades ultimes de la phase articulaire. Il n'est pas surprenant qu'ils soient peu efficaces.

3. Il est logique de modifier l'alimentation

Parmi les six facteurs impliqués dans la constitution de la PR, trois sont génétiques et ne peuvent être changés. Restent les trois facteurs de l'environnement. Il convient que les malades se mettent, dans la mesure du possible, à l'abri des stress. Mais **l'élément premier auquel il faut s'attaquer est l'alimentation moderne**, car :

- * Elle est placée au départ de la phase intestinale.
- * Elle influence la flore bactérienne du grêle.
- * Elle agresse la muqueuse du grêle.

F. LA DIÉTÉTIQUE ET SES RÉSULTATS

Le régime alimentaire

Il convient de se rapprocher le plus possible du mode nutritionnel ancestral, sans imposer de restrictions trop draconiennes qui rebuteraient le malade. Le régime comporte **six directives essentielles** (chapitre 7) :

- * Supprimer toutes les céréales, à l'exception du riz et du sarrasin.
- * Supprimer tous les laits animaux et leurs dérivés.

* Manger un maximum d'aliments crus ou cuits à une température inférieure à 110 °C.

* Choisir si possible des aliments « biologiques » proches des produits originels.

* Consommer des huiles de première pression à froid.

* Prendre des sels magnésiens, des oligo-éléments, des vitamines à doses physiologiques et des ferments lactiques.

Les malades traités par cette méthode

Actuellement plus de 352 PR suivent les prescriptions diététiques, mais je retiendrai seulement les **297 patients** les plus anciens qui appliquent de façon correcte le régime alimentaire depuis au moins un an.

Ces 297 sujets étaient tous des **adultes**, dont 34 hommes et 263 femmes. La plupart des PR étaient **d'authenticité certaine**, selon les critères diagnostiques classiques de l'ACR. 20 % étaient seulement **fort probables**, d'après les critères plus souples définis plus haut, qui autorisent un diagnostic précoce. Certaines étaient anciennes, d'autres étaient récentes, la durée moyenne du rhumatisme étant de 9 ans et 3 mois. Toutes les PR étaient **évolutives**, rebelles en partie ou en totalité aux médicaments traditionnels. La gravité de la PR était variable : modérée dans 21 cas, moyenne dans 123 cas et sévère dans 153 cas. L'âge moyen des malades était de 52 ans et 1 mois.

Surveillance des malades

Chaque volontaire s'est engagé à obéir aux prescriptions diététiques **pendant au moins un an**. Certains sujets ont été traités par le seul régime. D'autres prenaient des médicaments, d'efficacité partielle ou nulle selon les cas. **Lorsque l'évolution s'est avérée favorable, j'ai diminué peu à peu, puis supprimé ces médicaments**. En cas d'échec, les traitements ont été au contraire maintenus et j'ai conseillé au patient de revoir son rhumatologue pour essayer les derniers remèdes découverts, en particulier les anti TNF a.

Le **bilan initial** effectué avant le début du régime alimentaire comportait les éléments suivants :

* Appréciation de la fréquence et de l'intensité des poussées d'arthrite.

* Nombre d'articulations gonflées.

* Nombre d'articulations douloureuses.

* Appréciation de l'importance des douleurs diurnes et nocturnes selon leur durée et leur intensité (indice de Huskisson).

* Nombre de réveils nocturnes.

* Durée du dérouillage matinal.

* Sensibilité à la pression des articulations (indice de Ritchie).

* Capacité fonctionnelle globale (indice de Lee).

* Estimation de la force du serrement des mains.

* Mesure du périmètre de marche.

* Présence ou absence d'un syndrome sec.

* Médicaments consommés, avec leur posologie.

* Vitesse de sédimentation (VS).

* Numération des hématies.

* Taux d'hémoglobine.

* Numération des polynucléaires neutrophiles.

Ce bilan a été répété tous les trois mois.

Durée du régime

La durée minimale a été fixée à un an. En cas d'échec à ce stade, la diététique est abandonnée, sauf si le sujet souhaite la prolonger. J'encourage cette attitude, car un résultat favorable tardif reste possible. **En cas de succès, la diététique est continuée toute la vie**, sous peine de rechute du rhumatisme. Finalement le régime a été suivi :

- * Plus de 13 ans pour une PR.
- * Plus de 12 ans pour une PR.
- * Plus de 11 ans pour une 9 PR.
- * Plus de 10 ans pour 9 PR.
- * Plus de 9 ans pour 13 PR.
- * Plus de 8 ans pour 27 PR.
- * Plus de 7 ans pour 20 PR.
- * Plus de 6 ans pour 20 PR.
- * Plus de 5 ans pour 20 PR.
- * Plus de 4 ans pour 39 PR.
- * Plus de 3 ans pour 41 PR.
- * Plus de 2 ans pour 46 PR.
- * Plus d'un an pour 51 PR.

Résultats sur le rhumatisme inflammatoire

56 sujets, soit **19 % n'ont pas répondu au régime.** Aucun effet positif sur la PR n'a été enregistré, sur le plan clinique comme sur le plan biologique.

6 sujets, soit **2 % ont répondu de façon partielle au changement nutritionnel.** On constate une amélioration clinique aux alentours de 50 %, alors que la VS reste inchangée.

235 sujets, soit **79 % ont répondu très franchement à la diététique.** Ils se divisent en deux lots :

* **Pour 104 d'entre eux, l'amélioration est forte, autour de 90 %.** Les arthrites se limitent à de petites poussées brèves, souvent consécutives à des stress, touchant très peu d'articulations. Les autres signes cliniques sont très atténués. La VS, beaucoup moins élevée qu'autrefois, demeure cependant augmentée.

* **Pour les 131 autres, on peut parler de rémission complète,** avec une extinction totale du rhumatisme inflammatoire et une VS normale. Aucune rechute n'a été observée depuis un an, pour le cas le plus récent, jusqu'à onze ans, pour le cas le plus ancien. Dans les PR anciennes, les seules douleurs qui persistent sont d'origine mécanique, séquellaires des destructions osseuses, articulaires et tendineuses. Dans les PR récentes, on obtient un retour complet à la normale. Il ne s'agit toutefois pas d'une guérison vraie, puisque **l'abandon du régime est suivi au bout d'un temps variable d'une rechute.**

La séparation entre répondeurs et non répondeurs n'est pas aussi franche comme l'avait observé DARLINGTON (1985), puisqu'on ne relève qu'une petite minorité (2 %) de cas intermédiaires.

On ne peut prévoir qui bénéficiera ou non de la diététique. En effet, la PR a un aspect identique chez les réponders et les non réponders sur le plan des signes cliniques, des signes radiologiques, de la fréquence du facteur rhumatoïde, de l'accélération de la VS, de la distribution des gènes HLA et de l'allure évolutive. Toutefois **les échecs paraissent plus fréquents chez les hommes** : 44 % contre 15 % chez les femmes.

Quant le changement nutritionnel a des effets favorables, ceux-ci apparaissent **dans 90 % des cas assez précocement, au cours des trois premiers mois**, ce qui rejoint les données recueillies par d'autres auteurs (HICKLIN 1980) (DARLINGTON 1986, BERI 1988). Quelquefois le bénéfice est plus tardif, survenant seulement au bout de deux ans chez deux de mes malades. L'amélioration est progressive, parfois assez rapide. La VS ne se corrige que plusieurs mois après les signes cliniques.

Quand le bénéfice est obtenu, il est durable. La PR ne rechute pas, sauf si le malade interrompt son régime pour reprendre son alimentation ancienne. 14 de mes patients, qui avaient adopté cette attitude, ont présenté une poussée d'arthrite au cours des trois mois suivants et ont vu le rhumatisme inflammatoire réapparaître sous sa forme initiale. 2 de ces sujets, qui ont renoncé à corriger leur diététique, sont retombés dans la PR évolutive dont ils souffraient autrefois. Les 12 autres sont revenus au régime riche en produits crus, excluant lait et blé, et ont à nouveau enregistré en quelques semaines une évolution favorable.

Il arrive exceptionnellement qu'une PR, qui a été très atténuée par la diététique pendant plusieurs années, se mette à nouveau à flamber alors que le régime alimentaire hypotoxique est toujours bien appliqué. J'ai observé ce **phénomène d'échappement** chez deux patientes. Les causes possibles de ce processus, heureusement rare, seront discutées au chapitre 32.

Authenticité des résultats

Les effets bénéfiques du régime alimentaire sur la PR **ne sont pas dus** à une action sur le psychisme du malade, **à un effet placebo** comme disent les médecins, car :

* La **proportion de succès (autour de 80 %)** dépasse largement celle envisageable pour une action placebo.

* Il ne s'agit pas de sédations passagères de la PR, mais **d'améliorations durables ou de remissions complètes prolongées.**

* **L'arrêt de la diététique** a pour conséquence une **rechute** du rhumatisme inflammatoire, alors que sa reprise entraîne à nouveau la rémission.

* **Quand le régime est pratiqué de manière erronée, il s'avère inefficace.** Ainsi une de mes malades consommait d'assez grandes quantités de froment, ignorant que le froment est l'autre nom du blé tendre, et son état restait inchangé. La suppression réelle du blé a été suivie en quelques semaines d'un net bénéfice.

* Je n'ai pas constitué deux séries de patients, les uns suivant le vrai régime, les autres suivant un faux régime. La comparaison des deux séries dans ce type d'étude dite en double aveugle élimine l'influence de l'effet placebo. Mais il aurait fallu laisser souffrir pendant un an des sujets que je pouvais soulager dans la plupart des cas, pour la seule satisfaction de dis-

poser d'une série témoin. D'ailleurs, DARLINGTON (1986) a déjà conduit une **enquête en double aveugle** qui a clairement prouvé la valeur du régime d'exclusion et l'inefficacité du régime placebo.

Modes d'action du régime

Il agit probablement de trois façons :

1) **Modification de la flore intestinale** avec éradication ou au moins raréfaction d'une bactérie dangereuse. BRESSY (1993) a comparé la flore fécale chez 10 PR non soumises au régime et 8 PR guéries par le changement nutritionnel. Il constate dans le second groupe une grande raréfaction des entérocoques et des protéus.

2) **Correction du fonctionnement intestinal** grâce à une nourriture à laquelle enzymes et mucus sont adaptés. Il s'ensuit :

- * Une meilleure digestion des protéines ne laissant persister que peu de peptides.

- * Une restauration de l'étanchéité du grêle réduisant encore la quantité de peptides franchissant la barrière intestinale.

3) **Rétablissement de la tolérance orale**, car alors que dans un intestin abîmé, les antigènes bactériens passent entre les entérocytes pour gagner la circulation générale, dans un intestin normal, ces antigènes sont captés par les cellules M. Dans le premier cas, l'antigène déclenche une réponse d'immunité, dans le second cas une réponse de tolérance.

Comment expliquer les échecs ?

Plusieurs causes d'échec sont possibles. Ces causes pouvant intervenir, non seulement pour la PR, mais pour les autres maladies envisagées dans cet ouvrage, l'ensemble de la question sera discuté au chapitre 31.

G. OBSERVATIONS DE MALADES

J'ai sélectionné trois dossiers qui illustrent bien les effets possibles du régime : échec, succès à 90 % et succès complet.

1. Observation PR 26

Mme T..., âgée de 56 ans, est enseignante. Elle souffre depuis 7 **ans** d'une PR.

Chez cette personne, on ne retrouve aucun antécédent familial de PR et aucun antécédent personnel important. Le rhumatisme a débuté en 1982, à la suite d'un **stress professionnel** (soucis importants et surmenage). Des **arthrites typiques**, avec douleur, chaleur, rougeur, gonflement et impotence fonctionnelle, ont d'emblée touché presque toutes les articulations des membres supérieurs et inférieurs. **Les algies étaient intenses**, estimées à 9 sur 10 à l'échelle de Huskisson, survenant le jour comme la nuit. **Le dérouillage matinal** durait 90 minutes. On notait aussi une sécheresse de la peau et surtout des yeux, évoquant un **syndrome de Gougerot-Sjögren**. Il n'existait pas d'autres manifestations extra-articulaires.

La VS était fortement accélérée, avec un maximum à 80/110. L'hémodiagramme révélait une **anémie sidéropénique** : diminution du nombre

d'hématies, baisse du taux d'hémoglobine, baisse du fer sérique. **Le facteur rhumatoïde était présent**, les anticorps antinucléaires étaient absents. Le groupage HLA identifiait les gènes DR 15 et DR9.

L'évolution s'est faite par **poussées** séparées par des **rémissions** plus ou moins complètes. La PR plutôt modérée entre 1982 et 1985, s'est franchement aggravée de 1985 à 1989. Les mains commencent à se déformer et les radiographies du squelette montrent des érosions osseuses et une déminéralisation, prédominant au niveau des mains et des poignets. Les traitements successifs ont consisté en AINS, sels d'or, D pénicillamine, corticoïdes et sulfasalazine, sans résultats appréciables.

C'est en mars 1989 que je vois pour la première fois Mme T... L'examen clinique permet de dresser le bilan suivant :

- * État général assez satisfaisant.
- * Une taille de 170 cm pour un poids de 64 kilos.
- * Périmètre de marche limité à 15 minutes lors des poussées.
- * Force des mains diminuée des 2/3.
- * Indice de Lee égal à 18.
- * Indice de Ritchie égal à 22.

Il s'agit donc d'une **PR assez sévère, résistante à plusieurs traitements de fond. Le régime hypotoxique** est prescrit et il est décidé que la malade conservera son **traitement médical** constitué de 15 mg de dexaméthasone (corticoïde) et de 2 g de sulfasalazine par jour.

Mme T... applique de façon correcte ces prescriptions. Si elle ne parvient pas à manger la viande et le poisson crus, du moins évite-t-elle totalement blé, maïs et laits animaux. **Au bout d'un an, la situation n'a guère varié.** Plusieurs poussées de PR ont eu lieu, la première en mai 1989, la seconde en août 1989, la troisième en novembre 1989. La VS oscille entre 16/32 et 42/80. Les seuls avantages du changement nutritionnel ont été une perte de 7 kilos, amenant à un poids idéal de 57 kilos pour 170 cm et une amélioration à 50 % de la sécheresse des yeux.

Commentaires

1) Les échecs de la diététique s'observent **plus souvent chez les hommes (1 sur 2) que chez les femmes (1 sur 6).**

2) **Les répondeurs et les non répondeurs se distinguent le plus souvent nettement**, comme l'ont constaté DARLINGTON (1986) et moi-même.

3) **Aucun élément** clinique, biologique ou évolutif **ne permet de prévoir** quels malades tireront ou non bénéfice du régime.

4) **Les causes des échecs demeurent mystérieuses.** Les principales hypothèses seront discutées plus loin.

2. Observation PR 15

Mme G..., âgée de 46 ans, est commerçante. Elle présente depuis l'enfance des **bronchites hivernales** avec **dilatation des bronches (DDB) modérée** et une **sinusite chronique**. Depuis 8 ans, elle est atteinte de PR. Son frère, un peu plus jeune qu'elle, est affecté des mêmes troubles : DDB mineure + PR.

Le rhumatisme inflammatoire s'est installé en 1980, peu de jours après un **stress** (importante fatigue physique et soucis occasionnés par un déménagement). Des **arthrites typiques** ont frappé surtout les mains et les pieds, plus légèrement les poignets, les épaules, les chevilles et les genoux. Les **douleurs** demeurent **supportables**, avec un indice de Huskisson à 5 sur 10, et rarement responsables de réveils nocturnes. La durée du **dérouillage matinal** est de 45 minutes. Il n'y a jamais eu de manifestations extra-articulaires.

La VS était accélérée, autour de 45/70. L'anémie sidéropénique était mineure, sans leucocytose associée. **Le facteur rhumatoïde était présent**, les anticorps antinucléaires étaient absents. Le groupage HLA révélait les gènes **DR4** et DR7.

L'évolution s'est faite sur le **mode continu**, d'un seul tenant. La gravité du rhumatisme inflammatoire est restée moyenne. Les mains et les pieds ne sont que légèrement déformés. Les images radiographiques sont caractéristiques de la PR, au niveau des mains et des pieds, mais relativement peu intenses. Les sels d'or ont été efficaces pendant les deux premières années, puis ont perdu leur pouvoir bénéfique. L'homéopathie a échoué. L'acupuncture atténue les algies pendant quelques jours.

Mme G... vient me consulter en septembre 1998, soit après 8 **ans** d'évolution de la PR. L'examen clinique apporte les renseignements suivants :

* Un état général satisfaisant sur le plan physique, médiocre sur le plan moral. Bien qu'il n'existe pas de mésentente conjugale, la malade est soumise à des stress fréquents dus à l'opposition entre son caractère calme et le grand dynamisme de son époux.

* Une taille de 169 cm pour un poids de 57 kilos.

* Un périmètre de marche d'environ une heure.

* La force des mains diminuée d'un tiers.

* Un indice de Lee égal à 3.

* Un indice de Ritchie égal à 8.

On est donc en présence d'une **PR incontestable, de sévérité moyenne**. **Le régime d'exclusion** est proposé comme **seul traitement**, et est appliqué de manière remarquable. Non seulement les céréales et les produits laitiers sont écartés, mais encore la quasi totalité des aliments sont consommés crus. **Les résultats sont spectaculaires**, avec un changement évident de l'état articulaire. Le bénéfice apparaît au bout de 4 semaines et se complète progressivement au cours des 3 mois suivants. Les gonflements disparaissent, les douleurs s'atténuent, les mouvements se libèrent, la gymnastique et le footing sont progressivement repris, les indices de Lee et de Ritchie tombent à zéro. La sinusite et la bronchite sont améliorées à 80 %. La VS a diminué, mais reste accélérée autour de 25/50. Elle est ici peu utile pour juger de l'évolution, car elle est modifiée par l'état infectieux des sinus et des bronches.

Cependant **la PR n'est pas éteinte**. À l'occasion de **stress** (décès du père, problèmes conjugaux), surviennent de petites poussées d'arthrites avec douleurs modérées sans gonflement d'un petit nombre d'articulations : doigts, orteils ou poignets. Ces crises discrètes ne durent que quelques jours et les périodes de sédation sont de loin prédominantes. Avec un recul supérieur à 6 ans, on peut parler d'un **succès** à 90 %.

Commentaires

1) **L'association entre bronchite chronique ou DDB et PR** est nettement plus fréquente que ne le voudrait le hasard. Si l'on tient compte des formes frustes ou mineures de DDB détectées par certaines techniques d'imagerie médicale, on constate qu'une DDB accompagne 25 à 30 % des PR (DESPAUX et coll. 1997). Presque toujours, l'atteinte bronchique précède largement la PR (LE COZ et coll. 1993). On peut se demander si le passage d'une partie des sécrétions bronchiques plus ou moins infectées dans le tube digestif ne constitue pas un facteur favorisant le développement de la PR, par l'intermédiaire d'une modification de la flore intestinale.

2) **La diététique a souvent une action favorable remarquable sur les sinusites et les bronchites chroniques. Elle est par contre incapable de guérir la DDB**, ce qui est d'ailleurs logique car la distension du tissu élastique des bronches est irréversible. Le changement nutritionnel peut toutefois fluidifier nettement les sécrétions bronchiques, rendant l'expectoration plus facile.

3) Les **stress** ont souvent un rôle évident dans le déclenchement de la poussée initiale de PR et aussi des petites poussées observées chez certains sujets qui ont bien répondu au régime. Il ne s'agit pas toujours de grands stress (décès dans la famille, chagrin sentimental, difficultés financières, chômage ou retraite mal supportés). Il faut savoir rechercher les petites agressions quotidiennes qui engendrent une pression chronique, mal supportée par certaines personnes.

3. Observation PR 91

Mme B..., âgée de 61 ans, sans profession, vient me consulter en décembre 1992 pour une PR datant de 3 ans. L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent familial ou personnel.

La PR est apparue à la suite d'un **stress** (importantes difficultés conjugales). Le premier signe a consisté en douleurs des mains. Des **arthrites caractéristiques** ont rapidement touché de nombreuses articulations : mains, poignets, épaules, pieds, hanches, rachis cervical. **Les douleurs sont très vives**, avec un indice de Huskisson à 10 sur 10, aussi bien diurnes que nocturnes. **Le dérouillage matinal** se prolonge 60 minutes. L'impotence fonctionnelle est très marquée pendant certaines périodes.

Des signes extra-articulaires viennent aggraver le tableau :

- * Une **sécheresse** oculaire, buccale, nasale et cutanée très gênante,
- * Une **péricardite** aiguë avec épanchement liquidien assez important, survenue en mai 1990 et passée à la chronicité.

La VS était nettement augmentée à 50/78. L'hémogramme détectait une anémie sidéropénique et une leucocytose avec polynucléose. **Le facteur rhumatoïde** était positif. Les anticorps antinucléaires étaient présents à titre faible, sans anticorps anti-ADN natif, ce qui autorisait à écarter un lupus érythémateux disséminé. Le groupage HLA identifiait les gènes **DR1** et DR9.

L'évolution s'est déroulée sur le **mode continu**. De nombreux médicaments ont été essayés et ont tous échoué : aspirine, AINS, sels d'or, tiopronine, méthotrexate. Certains ont aussi été mal tolérés. Les AINS ont provo-

qué des gastralgies, les sels d'or une aptose et une neutropénie, la tiopronine une hépatite et le méthotrexate des troubles digestifs. Les injections locales de corticoïdes n'ont guère freiné les arthrites et les corticoïdes par voie buccale n'ont pas empêché la péricardite de devenir chronique. Il a fallu se résoudre à de multiples **synoviorthèses** (destruction de la membrane synoviale) pour enrayer les douleurs les plus importantes.

L'examen clinique fournit les données suivantes :

* Altération de l'état général liée à l'intensité des arthralgies, aux troubles du sommeil et au découragement devant l'échec des médicaments.

* Une taille de 160 cm pour un poids de 59 kilos, avec une **surcharge hydrique** provoquée par les corticoïdes.

* **Dyspnée d'effort** induite par la péricardite chronique, avec un épanchement péricardique assez abondant élargissant nettement l'ombre cardiaque sur les radiographies du thorax.

* Périmètre de marche limité à 10 minutes.

* Force des mains abaissée de moitié.

* Indice de Lee égal à 5.

* Indice de Ritchie égal à 5.

Ces deux indices ont été artificiellement abaissés par plusieurs synoviorthèses récentes. Deux mois auparavant, ils étaient tous deux égaux à 20.

* Déformations débutantes des mains et des poignets.

On peut donc porter le diagnostic de **PR relativement récente, mais sévère** en raison de l'importance des douleurs, du syndrome sec et de la péricardite, de surcroît **rebelle à de nombreuses médications**.

Le régime de type originel a été conseillé comme **seul traitement**. **Les résultats ont été extraordinaires**. En 6 semaines, les douleurs et les gonflements articulaires ont disparu, le sommeil normal s'est rétabli, le dérouillage matinal a cessé, les indices de Lee et de Ritchie sont tombés à zéro. À la fin du troisième mois, un amaigrissement de 2 kilos avait gommé la surcharge hydrique due aux corticoïdes, la dyspnée d'effort n'existait plus et il ne restait plus qu'un petit épanchement péricardique non compressif et non restrictif. La VS était à 10/19. Le syndrome sec plus résistant a fini par s'améliorer à 70 %.

Cet excellent bilan s'est maintenu depuis dix ans. La VS s'est corrigée. Mme B... est en **rémission complète**. Deux points sont à signaler :

* La diététique a été dans l'ensemble pratiquée correctement. Cependant, après six ans de calme plat au niveau du rhumatisme inflammatoire, la malade a commis des **entorses répétées au régime**. Ce comportement a été sanctionné par une poussée de la PR, heureusement éteinte par la reprise des bonnes habitudes nutritionnelles.

* Des épisodes de **débâcle intestinale** avec selles liquides brutales ont été fréquents au cours des premières semaines du régime et surviennent encore de temps en temps.

Commentaires

1) **La rémission complète peut être espérée dans toutes les formes de PR**, modérées ou graves. Les premiers effets bénéfiques sont perceptibles dans 90 % des cas avant la fin du troisième mois. La disparition progressive

des signes cliniques précède de quelques semaines à quelques mois la normalisation des signes biologiques. L'action favorable du régime porte aussi bien sur les **arthrites** que sur les **manifestations extra-articulaires**.

2) Les **erreurs** et les **entorses** dans la conduite de la diététique, si elles sont trop répétées pendant un délai suffisant, sont sanctionnées par des **réci-dives** de la PR. Rémission complète ne signifie pas guérison.

3) **L'épuration des déchets** sortant des articulations se fait souvent par voie biliaire ou à travers la paroi colique, entraînant des **troubles intestinaux**. De tels phénomènes avaient déjà été constatés par BURGER (1988).

H. CONCLUSION

Depuis la publication de mes premiers résultats en 1989, **peu d'équipes** ont essayé l'approche nutritionnelle dans la PR. Seuls sont à citer L'HIRONDEL et coll. (1991) en France, sur une série de 16 patients et M LABERLY et ANTHONY (1991) en Angleterre, sur une série de 16 patients.

La plupart des **médecins français** ont négligé les possibilités de la diététique, pourtant bien plus grandes que celles des médicaments. Les revues générales de ROUSSAT et coll. (1987), PRIER (1988) ne manquent guère d'enthousiasme pour cette méthode. Peut-être parce qu'on a voulu apprécier globalement les effets de régimes alimentaires différents. C'est un peu comme si l'on concluait à l'inefficacité de l'antibiothérapie sur une infection parce que les résultats confondus de six antibiotiques s'avèrent peu probants. En réalité, cinq antibiotiques ne marchent pas et seul le sixième est efficace. Il convient donc, en matière de diététique, d'apprécier de façon séparée les divers modes nutritionnels.

À la différence des Français, les **Anglo-Saxons** sont beaucoup plus orientés vers ce type de thérapeutique. Un livre de 456 pages intitulé : « Nutrition and rheumatic diseases » (1991) est entièrement consacré à ce sujet.

J'ai proposé (SEIGNALET 1989a, 1992b) une théorie sur la pathogénie de la PR accordant une grande importance à l'intestin et aux facteurs nutritionnels. Cette théorie m'a conduit à essayer un régime alimentaire particulier comme traitement de la PR. Ce travail (SEIGNALET et coll. 1989) (SEIGNALET 1992a) est **le premier où un échantillon assez important de PR a été traité au long cours par un changement nutritionnel**.

D'autres auteurs (HICKLIN et coll. 1980) (DARLINGTON et coll. 1986) (BERI et coll. 1988) avaient obtenu un succès à court terme grâce aux manipulations diététiques, mais laissaient les lecteurs dans l'ignorance quant au pronostic à long terme. Toutefois, une publication ultérieure de DARLINGTON et RAMSEY (1991) est venue confirmer mon opinion, à savoir que les améliorations obtenues par la diététique se prolongent à longue distance.

Un régime riche en aliments crus, excluant céréales et produits laitiers, m'a permis d'obtenir 76,5 % de succès francs et durables et 17,5 % d'échecs non moins francs, 6 % des patients se situant dans une frange intermédiaire.

Sur le plan pratique, les prescriptions diététiques doivent être réservées à certains malades, capables des actes suivants :

- * Comprendre les raisons de ce mode de nutrition.
- * Écarter des aliments considérés traditionnellement comme bons, tels le lait et le blé.
- * Suivre les prescriptions sans erreurs et sans entorses.
- * En cas de succès, continuer le régime toute leur vie.

Chez de tels sujets, le régime alimentaire me paraît être un **traitement à essayer d'emblée**, parce qu'il est souvent efficace et toujours anodin. Il doit être prolongé au moins un an et mieux deux ans. Je ne suis pas contre les médicaments qui restent utiles dans les PR sévères, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens relativement peu dangereux. Ils aident à soulager les douleurs sachant que la diététique, lorsqu'elle est bénéfique, n'exerce pleinement ses effets qu'au bout de quelques mois. Les médicaments constituent le seul recours pour le malade en cas d'échec du régime. Les anti TNF a sont les plus intéressants, car ils sont souvent plus efficaces que les autres médications, en étant généralement mieux tolérés.

Comme le soulignait à juste titre DARLINGTON (1991), la diététique s'avère **infiniment moins coûteuse** que les traitements de fond. À l'heure où l'on cherche absolument à restreindre les dépenses de santé, ce point n'est pas négligeable.

LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

« La médecine actuelle améliore quelque peu les maladies chroniques, mais ne les guérit pas. »

Docteur Catherine KOUSMINE.

« Certains bacilles Gram négatif, considérés comme non pathogènes peuvent induire à long terme des maladies chroniques. »

Docteur Edward BACH.

A. PRESENTATION DE LA MALADIE

1. Circonstances de survenue

La spondylarthrite ankylosante (SPA) est un rhumatisme inflammatoire qui a été longtemps considéré comme assez rare, car on ne le connaissait que sous sa forme grave. On sait aujourd'hui que le rhumatisme se présente bien plus souvent sous un aspect modéré ou fruste, si bien que **la fréquence réelle de la SPA se situe à 1,2 % en France**, ce qui est proche des chiffres relevés pour la polyarthrite rhumatoïde (PR).

La SPA frappe surtout **l'adolescent et l'adulte jeune**. Elle atteint **7 hommes pour 3 femmes**. Elle est **fortement associée à l'antigène HLA-B27** qui est présent chez 90 % des malades contre 6 % seulement des témoins.

2. Symptomatologie et diagnostic

Classiquement, le diagnostic de SPA est fondé sur les **critères de Rome**, qui ont été reproduits sur le tableau XII. Cependant **d'autres éléments sont souvent utiles au diagnostic** (AMOR et coll. 1995) :

* Une atteinte des articulations périphériques, de type mono, oligo ou polyarthrite asymétrique.

* L'aspect en saucisse des doigts et des orteils.

* Les douleurs fessières, alternativement à droite et à gauche dites à bascule.

* Les douleurs des talons.

* Le caractère inflammatoire des douleurs qui réveillent le malade pendant la seconde moitié de la nuit et provoquent un enraidissement matinal plus ou moins prolongé.

Tableau XII - CRITÈRES DE ROME POUR LE DIAGNOSTIC DE SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

1. Douleur et raideur lombaires pendant plus de trois mois, non soulagées par le repos.
2. Douleur et raideur de la région thoracique.
3. Diminution de la mobilité lombaire.
4. Diminution de l'expansion thoracique.
5. Antécédents, présence ou constatation de séquelles d'iritis.
6. Signes radiologiques d'arthrite sacroiliaque bilatérale.

Le diagnostic est considéré comme certain si 4 des 5 critères cliniques sont présents ou si le critère n° 6 est présent, associé à au moins un des critères cliniques.

* La découverte de syndesmophytes, c'est-à-dire d'ossifications sous les ligaments intervertébraux, lors des radiographies du rachis.

* La présence de HLA-B27.

* La fixation exagérée du pyrophosphate de calcium marqué par le technetium 99 au niveau des régions enflammées, en scintigraphie osseuse.

* L'amélioration rapide des douleurs par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la rechute rapide des douleurs à l'arrêt des médicaments.

3. Évolution et traitement

Les **formes modérées** qui sont la grande majorité ne nécessitent que quelques antalgiques à la demande. Les **formes graves** caractérisées par l'ossification excessive de tissus mous évoluaient autrefois de façon progressive vers l'**ankylose rachidienne et thoracique**, avec des déformations de type cyphose ou scoliose, entraînant un handicap considérable.

A l'heure actuelle, les AINS complétés par la kinésithérapie, la gymnastique de rééducation, le thermalisme, ont amélioré le pronostic. **La SPA apparaît en général comme moins redoutable que la PR.** Toutefois on rencontre encore **une minorité de cas rebelles** aux diverses thérapeutiques qui aboutissent à l'ankylose et aux déformations du squelette.

4. Le concept de spondylarthropathies

Plusieurs affections sont proches de la SPA avec laquelle elles présentent des caractères communs :

- * Nette association avec HLA-B27.
- * Prédominance masculine.
- * Début fréquent par une infection digestive ou urogénitale.
- * Arthrite sacro-iliaque souvent observée.

Ainsi s'est constituée la notion de spondylarthropathies, où l'on range les maladies suivantes :

- * La SPA, probablement induite par certaines souches de *Klebsiella*.
- * Les arthrites réactionnelles (AR) à plusieurs germes : *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*.
- * Les SPA secondaires aux inflammations intestinales chroniques : recto-colite hémorragique et maladie de Crohn.
- * Les arthropathies du psoriasis pustuleux.

* Les arthrites juvéniles de type SPA.

* La majorité des uvéites antérieures aiguës (UAA) qui sont des inflammations de la chambre intérieure de l'œil (iritis), souvent précédées ou suivies d'une SPA ou d'une AR.

Le tableau XIII fournit les fréquences de l'antigène HLA-B27 dans ces divers états pathologiques.

Tableau XIII - **FRÉQUENCE DE L'ANTIGÈNE HLA-B27
DANS LES SPONDYLARTHROPATHIES**

Spondylarthrite ankylosante	90%
Arthrites réactionnelles	75%
SPA des inflammations intestinales chroniques	77%
Arthropathies du psoriasis pustuleux	78%
Arthrite juvénile de type SPA	90%
Uvéite antérieure aiguë	55%
Témoins normaux	6%

Ces pourcentages ont été établis chez des sujets de race blanche.

Comme l'a bien montré FOURNIE (1993), la SPA et les rhumatismes qui en sont proches se distinguent bien de la PR par la topographie des lésions :

* **La PR touche le cartilage et surtout la synoviale**, bien développée au niveau des articulations des membres,

* **La SPA touche les enthèses**, c'est-à-dire l'insertion dans l'os des fibres tendineuses, ligamentaires et capsulaires. Les enthèses sont abondantes au niveau des doigts, des orteils, des calcaneums de la symphyse pubienne, du rachis, des hanches et des sternocostales.

5. Les problèmes à résoudre

Le mécanisme de la SPA demeure mystérieux. Aussi **les traitements** sont-ils seulement **symptomatiques**, comme les AINS. Certes ces médicaments atténuent souvent les douleurs, mais elles ne guérissent pas le rhumatisme. De plus elles n'empêchent pas une évolution sévère dans certains cas. Enfin, elles comportent un risque de gastroduodénite ou d'ulcère gastroduodéal.

Le problème est donc le même que pour la PR. **Il faut élucider la pathogénie de la SPA afin de proposer un traitement de sa cause**, plus efficace que les mesures employées jusqu'à présent.

B. LES ÉTAPES DU RAISONNEMENT

1. La SPA est une maladie polyfactorielle

L'existence d'un terrain héréditaire dans la SPA est une évidence. Chez les malades porteurs de HLA-B27, on retrouve souvent des antécédents familiaux de SPA. Lorsque le sujet atteint a un **jumeau monozygote**, celui-ci a 50 chances sur 100 de développer le rhumatisme au cours de sa vie. Ce chiffre est très instructif, car :

* 50 % est bien supérieur à 1,2 %, fréquence de la SPA dans la population générale, ce qui confirme l'existence de **gènes de susceptibilité**,

* 50 % demeure inférieur à 100 %, ce qui montre qu'avoir les mêmes gènes qu'un malade ne suffit pas pour contracter la SPA. Il faut aussi des **facteurs non génétiques, issus de l'environnement.**

Essayons à présent d'identifier ces différents facteurs.

2. Le premier gène est HLA-B27

L'association entre HLA-B27 et SPA est intense. En France, HLA-B27 est détecté chez 90 % des individus souffrant de SPA contre 6 % chez les témoins normaux. L'association a été retrouvée **dans toutes les races** et il existe même un parallélisme entre la fréquence de B27 et celle de la SPA dans les diverses populations (voir revue générale par SEIGNALET 1986).

Onze variants de B27 ont été individualisés. Certains sont associés à la SPA : le second, le quatrième, le cinquième et le septième. D'autres ne sont pas associés : le troisième, le sixième et le neuvième. Le troisième variant de B27 est le seul qu'on rencontre chez les Noirs, ce qui a pour corollaire l'absence totale de la SPA chez les Noirs Africains. Quant aux variants n° 1, n° 8, n° 10, n° 11, ils sont trop rares pour qu'une conclusion soit portée (GALOCHA et coll. 1996) (GONZALES-ROCES et coll. 1997).

Si presque tout le monde est d'accord sur un **rôle direct de B27** dans la genèse de la SPA, **plusieurs hypothèses** ont été proposées pour expliquer le mode d'intervention de B27 :

* EBRINGER (1983) suggère une réaction croisée entre une bactérie d'origine intestinale, *Klebsiella pneumoniae*, et la molécule B27. Une réponse immunitaire, primitivement dirigée contre *Klebsiella*, irait frapper les cellules articulaires exprimant B27.

* GECZY et coll. (1983) estiment que la molécule B27 est altérée au cours de la SPA par un petit parasite (plasmide) issu d'une bactérie intestinale. Alors que B27 normal est toléré, B27 altéré devient autoantigénique et suscite une réponse immunitaire contre lui, et par suite contre les cellules articulaires.

* KAPASI et INMAN (1994) pensent que B27 agit en modifiant la pénétration des antigènes bactériens dans les cellules.

Aucune de ces hypothèses n'a été prouvée. Il est par contre certain que la fonction des molécules HLA de classe I, dont fait partie B27, est de se lier à des peptides de 8 à 11 acides aminés et de les présenter aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques (voir chapitre sur le système HLA). En accord avec de nombreux auteurs, je considère que c'est une quatrième théorie qui est la plus plausible, celle d'un **peptide causal de la SPA, dit arthritogène, présent au niveau des cellules articulaires et ayant une forte affinité pour la molécule B27.**

3. Un peptide apparaît comme responsable de la SPA

Cette conception a été confortée par un travail récent d'HERMANN et coll. (1993). Ces auteurs ont mis en évidence **dans le liquide synovial** chez des sujets atteints de SPA, **des clones de T CD8** qui lysent, les uns les cellules infectées par *Yersinia* ou *Salmonella*, les autres des auto-cellules non infectées. Dans tous les cas, **la réponse de ces T CD8 est dirigée contre un peptide couplé à B27.**

Sachant que des facteurs de l'environnement interviennent dans la SPA et que la principale voie de pénétration dans l'organisme est **l'intestin grêle**, il convient de discuter le rôle des bactéries et de l'alimentation moderne.

4. Le premier facteur de l'environnement est une bactérie

Depuis une quinzaine d'années, **plusieurs bactéries** ont été clairement incriminées dans la genèse des spondylarthropathies :

* Dans le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, variété particulière d'AR où les arthrites sont précédées par une infection de l'urètre et accompagnées d'une inflammation de la chambre antérieure de l'œil, l'agent pathogène est souvent **Chlamydia trachomatis**, une petite bactérie siégeant dans l'urètre dans les deux sexes et dans l'appareil génital chez la femme.

* Dans les AR, les coupables sont des **bactéries intestinales Gram négatives** (non colorées par la méthode de Gram) : **Yersinia enterocolitica**, **Yersinia pseudotuberculosis**, **Salmonella enteritidis**, **Salmonella typhimurium**, **Shigella flexneri** et **Campylobacter jejuni**. Une douzaine d'autres agents, bactériens ou parasitaires sont suspectés (SCHAMACHER Jr 1998) (BERTHELOT et coll. 2002). Parmi eux, citons Ureaplasma urealyticum, Chlamydia pneumoniae. Elles provoquent l'épisode initial de diarrhée aiguë qui précède de quelques semaines les manifestations articulaires.

* Dans la SPA, l'accusé est **Klebsiella pneumoniae**, autre bactérie intestinale Gram négative. En effet, ce germe est trouvé dans les selles chez 54 % des SPA en activité contre 12 % des SPA en rémission et des témoins normaux (ERINGER 1982). De plus, le titre des IgA anti Klebsiella est augmenté de façon significative chez les SPA (TRULL et coll. 1984).

Les articulations sont stériles dans la SPA, ce qui signifie qu'on n'y détecte jamais des bactéries entières. Par contre, **il est fort possible que des peptides bactériens, venus de l'urètre ou de l'intestin grêle, aient gagné par la circulation générale les articulations**. De fait, GRANFORS et coll. (1989) (1990), ont mis en évidence des particules de Yersinia, Salmonella et Chlamydia dans le liquide synovial et les synoviocytes d'individus souffrant de spondylarthropathie.

5. Le second facteur de l'environnement est l'alimentation moderne

Dans les SPA dues à Chlamydia, la nutrition ne joue pas de rôle car elle ne paraît pas capable d'influencer un germe siégeant dans l'appareil urogénital. Par contre, dans les SPA dues à des bactéries intestinales, qui sont la grande majorité, l'alimentation actuelle peut constituer **un important facteur agissant de façon indirecte**. La situation est en effet analogue à celle observée dans la PR :

* Rôle direct d'un peptide bactérien.

* Perméabilité exagérée de la muqueuse du grêle, comme nous en parlerons plus loin.

Mais, alors que dans la PR, des **régimes d'exclusion** ont été mis en œuvre, avec des fortunes diverses, par plusieurs auteurs, cette méthode n'a guère été utilisée dans la SPA. Une revue de la littérature ne révèle **qu'un seul travail**, celui d'APPELBOOM et DUREZ (1994) qui ont administré un régime sans lait et produits laitiers à 25 SPA et en ont amélioré 13. Une

diététique mieux conçue débouche sur des résultats encore bien meilleurs, comme nous le verrons ultérieurement.

6. Une hyperperméabilité et/ou des lésions de l'intestin sont souvent démontrées dans la SPA

Cette notion s'appuie sur plusieurs arguments :

* La traversée de la paroi du grêle est accélérée pour les sondes EDTA-Cr51 (WENDLING et coll. 1990, MIELANTS et coll. 1991) et PEG 400 (LAHESMAA-RANTALA et coll. 1991).

* Une **augmentation du taux des IgA** a été constatée dans la SPA par 11 équipes. Ceci suggère une stimulation chronique des lymphocytes intraépithéliaux de l'intestin par des agresseurs bactériens ou alimentaires.

* **La fréquence de la SPA est accrue dans les inflammations chroniques de l'intestin.** Elle atteint 13,6 % dans le Crohn et 8,3 % dans la recto-colite hémorragique.

* L'endoscopie complétée par des biopsies révèle souvent des **lésions du grêle** au cours de la SPA. VEYS et MIELANTS (1993) le constatent chez 209 malades sur 354.

7. Le second gène est lié au sexe masculin

La prédominance masculine de la SPA implique qu'un des gènes de susceptibilité est lié au sexe. Ce gène n'est pas identifié. Peut être les **hormones mâles** favorisent-elles l'émission de certaines cytokines qui provoquent une hyperexpression de B27 ou un excès de molécules B27 vides à la surface des cellules articulaires. ABI-HANNA et WAKEFIELD (1990) ont observé que les interférons augmentent beaucoup plus l'expression de B27 que celle d'autres molécules HLA de classe I.

8. Le troisième gène gouverne la production des enzymes et/ou des mucines des entérocytes

Le concept **d'alloenzymes** et **d'allomucines**, déjà exposé lors du chapitre sur la PR, a pour conséquence une inégalité entre les humains face à l'agression de certaines bactéries et de certains aliments, dirigée vers la muqueuse intestinale.

Une mauvaise adaptation des enzymes, un trou dans le répertoire des mucines peuvent fort bien expliquer l'hyperperméabilité et les lésions du grêle, si souvent observées au cours de la SPA.

C. UNE THEORIE SUR LA PATHOGENIE DE LA SPA

Tous les éléments que je viens d'exposer peuvent être réunis pour construire une théorie sur le mécanisme de la SPA :

* **L'alimentation moderne** induit le développement d'une flore intestinale de putréfaction où prolifèrent **certaines bactéries dangereuses** : Klebsiella, Yersinia, Salmonella, Shigella et Campylobacter.

* Certains aliments et certaines bactéries **agressent la muqueuse intestinale.**

* Si la protection exercée par les enzymes et les mucines est insuffisante, il s'ensuit une lyse et/ou une disjonction des entérocytes avec pour conséquence une **exagération de la perméabilité du grêle**.

* **Des déchets bactériens franchissent la barrière intestinale.** Parmi eux se trouvent des **lipopolysaccharides** et le **peptide causal Y**. Il est également possible que Y ait été extrait d'une protéine bactérienne par un macrophage et ait été régurgité dans le milieu extracellulaire ou dans le cytosol par la vésicule de phagocytose (figure 30). Y est probablement constitué de 8 à 11 acides aminés.

* Les lipopolysaccharides et le peptide Y gagnent les articulations. Les lipopolysaccharides et un médiateur inconnu associé au sexe masculin induisent une augmentation d'expression des molécules HLA de classe **I**. **Le peptide Y va se lier aux molécules HLA de classe I**, soit dans le réticulum endoplasmique, soit à la surface des cellules articulaires. Y a une grande affinité pour la molécule B27. Plus rarement Y peut être fixé par d'autres molécules de classe I pour lesquelles il a une affinité moindre.

* **Les couples Y + B27 sont présentés aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques.** Si le nombre de couples Y + B27 est suffisamment élevé, Y est reconnu comme un peptide non soi et active les T CD8. Ceci déclenche une **réponse cytotoxique** qui lèse les cellules articulaires.

* La réponse immunitaire s'accompagne d'une libération de cytokines qui déclenchent une **réponse inflammatoire**. Ainsi apparaissent les douleurs articulaires de la SPA.

* Si les arrivées depuis le grêle du peptide Y se tarissent rapidement, on aura une **AR transitoire**. Si les arrivées du peptide Y se reproduisent fréquemment, on aura une **SPA chronique**. Si certains peptides Y gagnent la chambre antérieure de l'œil, on aura une **UAA**.

L'ensemble de la théorie est schématisée sur la figure 35.

D. DISCUSSION, VARIANTES ET CONSÉQUENCES PRATIQUES DE LA THÉORIE

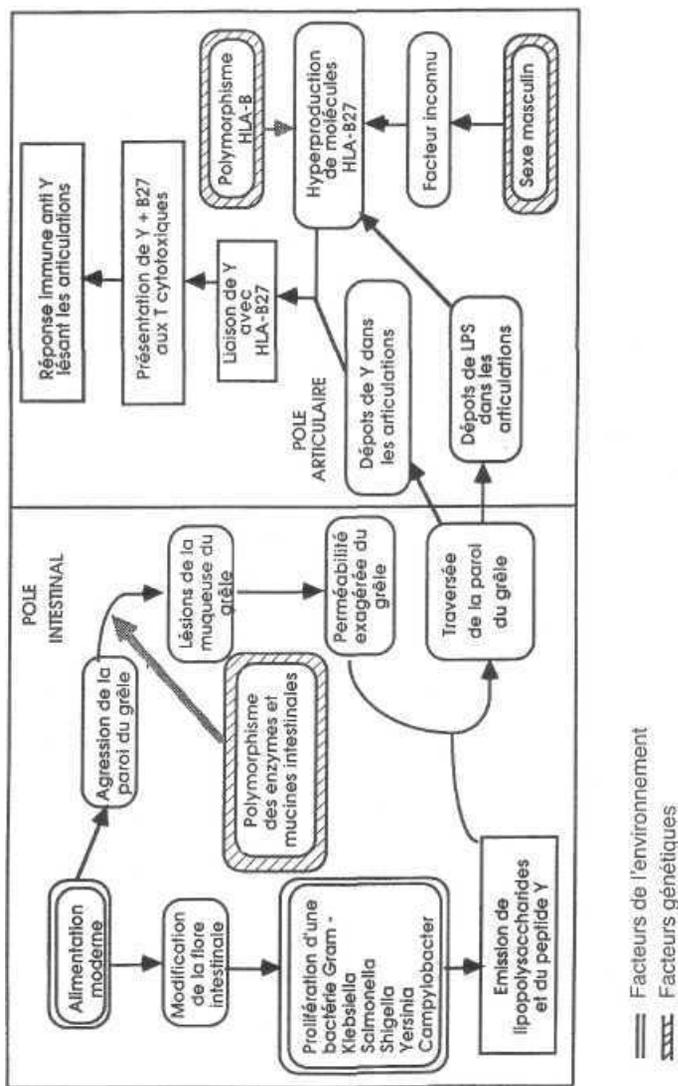
1. Un point à discuter

On peut se demander si B27 est capable de se lier à un peptide bactérien. Il est classiquement admis que les peptides exogènes se lient aux molécules HLA de classe II et que les peptides endogènes se lient aux molécules HLA de classe I.

En fait, cette règle n'est pas absolue (voir chapitre sur le système HLA). PFEIFER et coll. (1993) ont montré que les molécules de classe I exprimées sur la membrane cellulaire pouvaient capter des peptides d'entérobactéries régurgités par les vésicules de phagocytose des macrophages. B27 serait particulièrement apte à cette fonction, selon BENJAMIN et PARHAM (1991).

Ceci suppose que le site fixateur de certaines molécules B27 est vide. Pour monter à la surface cellulaire, B27 doit être uni à la *b2* microglobuline et à un peptide pour former un trimère. Mais peut être observe-t-on des exceptions à ce principe en cas de fabrication exagérée de B27 et de *b2m*. Certains dimères B27/*b2m* pourraient gagner la membrane cellulaire sans avoir fixé de peptide. D'autre part, le peptide peut se dissocier du site fixateur de

Figure 35 - UNE THÉORIE SUR LA PATHOGÉNIE DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE



B27, une fois les trimères parvenus à la surface cellulaire. Le départ de l'autopeptide laisse la place libre pour le xénopeptide.

Un second mécanisme est envisageable. KOVACSOVICS-BANKOWSKI et ROCK (1995) ont observé que des peptides exogènes pouvaient passer dans le cytosol, subir l'action du protéasome, être transportés par les molécules TAP et aller se lier dans le réticulum endoplasmique aux molécules de classe I.

Il existe ainsi au moins deux voies permettant à B27 de se lier à des peptides exogènes. La théorie avancée pour le mécanisme de la SPA est donc plausible.

2. Variantes de la théorie

Comme pour la PR, on peut évoquer la responsabilité, au lieu du xénoantigène, d'un autoantigène ou d'un superantigène.

a) Hypothèse de l'autoantigène

Le peptide bactérien d'origine intestinale, qu'il atteigne ou non les articulations, déclencherait une réponse immunitaire. Celle-ci irait frapper, par **réaction croisée**, un peptide du soi W doté d'une grande affinité pour B27. Sachant qu'un clone de lymphocytes T CD8 est probablement capable de reconnaître environ un million de peptides, il n'est pas nécessaire que W offre de nettes homologues structurales avec Y. Dans cette variante, il n'est pas nécessaire que B27 se lie à un peptide exogène. Il lui suffit de se coupler à un peptide endogène.

b) Hypothèse du superantigène

L'intervention d'un superantigène n'est **pas impossible**, puisque les principaux superantigènes actuellement connus sont portés par des bactéries intestinales, en particulier par *Yersinia*. Il est cependant difficile d'admettre le rôle d'un superantigène, car :

* Un superantigène provoque une activation polyclonale des T et des B. Or ce phénomène n'a jamais été observé dans la SPA.

* Un superantigène active les T CD4 avant que ceux-ci n'activent les T CD8. Or la participation des T CD4 ne paraît pas essentielle dans la SPA.

3. Conséquences pratiques de cette théorie

On peut répéter pour la SPA ce qui a été dit pour la PR :

1) Dans chacune des trois variantes de la théorie, **le danger vient de l'intestin.**

2) Les **médicaments** administrés contre l'inflammation interviennent à une **étape trop tardive.**

3) **Il est logique de modifier l'alimentation**, car :

* Celle-ci se place au début de la chaîne d'événements conduisant à la SPA.

* Elle influence la flore bactérienne du grêle.

* Elle a un impact sur la perméabilité du grêle.

E. LA DIÉTÉTIQUE ET SES RÉSULTATS

1. Le régime alimentaire

Les directives sont analogues à celles établies pour la PR :

- * Suppression des céréales, à l'exception du riz et du sarrasin.
- * Suppression des laits animaux et leurs dérivés.
- * Suppression des aliments cuits au-dessus de 110 °C.
- * Consommation d'un maximum de produits biologiques.
- * Prise d'huiles vierges crues.
- * Supplémentation en minéraux et en vitamines.

2. Les malades traités

Les spondylarthropathies dues à *Chlamydia trachomatis* ont été écartées. En effet la diététique ne peut agir sur un germe siégeant dans les voies urogénitales. À la moindre suspicion clinique, il convient de rechercher les anticorps anti *Chlamydia*. Lorsqu'on découvre un taux pathologique de ces anticorps, il faut ordonner une cure de tétracycline, pendant 20 jours, chez le malade et son ou ses partenaires.

Seules ont été retenues les SPA indemnes d'infection par *Chlamydia*.

Actuellement 162 SPA suivent les prescriptions diététiques, mais je retiendrai seulement les **122 patients** les plus anciens qui appliquent de façon correcte le régime alimentaire depuis au moins un an.

Ces 122 sujets étaient tous des adultes, dont 70 hommes et 52 femmes. Toutes les SPA étaient d'authenticité certaine, selon les critères diagnostiques classiques. Certaines étaient anciennes, d'autres étaient récentes, la durée moyenne du rhumatisme étant de 11 ans et 2 mois. Toutes les SPA étaient évolutives, rebelles en partie ou en totalité aux médicaments traditionnels. La gravité de la SPA était variable : modérée dans 8 cas, moyenne dans 84 cas et sévère dans 30 cas. L'âge moyen des malades était de 46 ans et 3 mois. 106 possédaient B27 et 16 ne le possédaient pas.

3. Surveillance des malades

Chaque volontaire s'est engagé à obéir aux prescriptions diététiques pendant au moins un an. Certains sujets ont été traités par le seul régime. D'autres prenaient des médicaments, essentiellement des AINS, d'efficacité limitée. En cas d'évolution favorable, ces médicaments ont été progressivement diminués, puis supprimés.

Le **bilan initial**, effectué avant le début du régime alimentaire, comportait les éléments suivants :

- * Nombre d'articulations gonflées.
- * Nombre d'articulations et d'enthèses douloureuses.
- * Appréciation de l'importance des douleurs diurnes et nocturnes selon leur durée et leur intensité.
- * Nombre de réveils nocturnes.
- * Durée du dérouillage matinal.
- * Importance de l'ankylose rachidienne et thoracique.
- * Vitesse de sédimentation (VS).
- * Médicaments consommés, avec leur posologie.

Ce bilan a été **répété tous les trois mois**.

4. Durée du régime

La période d'essai a été fixée à un an. En cas d'échec après ce laps de temps, il est conseillé de poursuivre la diététique car un bénéfice tardif est possible. **En cas de succès, la diététique devait être continuée toute la vie**, de crainte de rechute du rhumatisme. Finalement, le régime a été suivi :

- * Plus de 9 ans pour une SPA.
- * Plus de 8 ans pour 5 SPA.
- * Plus de 7 ans pour 7 SPA.
- * Plus de 6 ans pour 12 SPA.
- * Plus de 5 ans pour 7 SPA.
- * Plus de 4 ans pour 20 SPA.
- * Plus de 3 ans pour 23 SPA.
- * Plus de 2 ans pour 25 SPA.
- * Plus d'un an pour 22 SPA.

5. Résultats

116 malades sur 122, soit 95,1 % ont répondu favorablement au régime :

- * Aussi bien les hommes que les femmes.
- * Aussi bien les formes mineures que les formes sévères.
- * Aussi bien les porteurs de B27 que les non porteurs.

Les succès ont été francs, tout comme les six échecs. Les bénéfiques du changement nutritionnel se font sentir **assez rapidement**, en quelques semaines. **L'amélioration est progressive**, parfois lente et plus souvent assez rapide. Les signes cliniques s'amendent avant la VS. **Le succès obtenu est durable**. Toutefois les **entorses à la diététique** et plus rarement les **stress** sont suivis de petites poussées douloureuses. Un des malades a interrompu son régime, avec mon accord, pour voir ce qui se passerait. Au bout d'un mois est survenue une rechute de la SPA. La reprise de la nutrition de type ancestral a ramené la rémission.

À l'heure actuelle, 40 des volontaires estiment leur **amélioration supérieure à 90 %** et ne prennent plus que de très faibles doses d'AINS. 76 autres sont en **rémission** complète et ont arrêté toute prise médicamenteuse.

Il sera intéressant d'apprécier, une fois les douleurs disparues, jusqu'à quel point la récupération de la souplesse rachidienne et thoracique est possible dans les SPA graves. La kinésithérapie et la gymnastique peuvent être ici d'une aide précieuse. Les calcifications des ligaments intervertébraux sont-elles définitives ou peuvent-elles régresser, au moins en partie ? L'avenir répondra à ces questions.

6. Authenticité des résultats

Les effets bénéfiques du changement nutritionnel sur la SPA **ne sont pas dus à une action placebo**, car :

- * La proportion de succès (95,1 %) dépasse largement celle envisageable pour un placebo.

* Le mieux être ne se produit pas aussitôt après l'entrevue avec le médecin, mais quelques semaines plus tard.

* Il ne s'agit pas de sédations passagères de la SPA, mais d'améliorations durables ou de rémissions complètes prolongées.

* L'arrêt de la diététique est sanctionnée par une rechute du rhumatisme inflammatoire, alors que sa reprise entraîne à nouveau la rémission.

* Quand le régime est pratiqué de manière erronée, il s'avère inefficace.

Il serait certainement possible d'effectuer une étude en double aveugle avec deux échantillons de patients, les uns suivant le vrai régime, les autres suivant un faux régime. Pour les mêmes raisons que dans la PR, je n'ai pas souhaité réaliser ce mode d'enquête.

7. Mode d'action du régime

On peut évoquer les **trois mécanismes** déjà présentés pour la PR :

* **Modification de la flore intestinale** avec éradication ou au moins raréfaction d'un germe dangereux. Les bactéries Gram négatives incriminées dans la SPA paraissent plus facilement éliminées par la diététique que *Protéus mirabilis* dans la PR.

* **Correction des altérations de la muqueuse intestinale**, grâce à une nourriture à laquelle enzymes et mucus sont adaptés.

* **Rétablissement de la tolérance orale.**

F. OBSERVATIONS DE MALADES

Pour illustrer les résultats obtenus, j'ai sélectionné deux cas de SPA, l'un où le succès a été relativement long à obtenir, l'autre où il a été plus rapide.

1. Observation SPA 3

Mr L..., âgé de 19 ans, est étudiant. Il vient me consulter en décembre 1991 pour une SPA apparue 16 mois auparavant.

L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent familial de SPA, ni aucun antécédent personnel important. En septembre 1990 s'est installée une arthrite du pied gauche, qui est devenue chronique malgré la prise d'AINS. En septembre 1991, les arthrites se sont étendues au pied droit et aux deux genoux, avec des douleurs particulièrement vives. Des algies plus modérées siègent à la hanche gauche, à l'épaule droite et à la sternoclaviculaire droite.

Le diagnostic de SPA a été porté à cette époque par un professeur parisien, spécialiste de rhumatologie. Ce diagnostic reposait sur les éléments suivants :

* **Le caractère inflammatoire des douleurs** qui prédominent le soir à la fatigue et pendant la seconde moitié de la nuit, entraînant de fréquents réveils et un dérouillage matinal.

* Une VS modérément accélérée à 10/35.

* L'absence du facteur rhumatoïde.

* **La présence d'HLA-B27.**

* **Une sacroiliite bilatérale débutante**, au stade 1 sur les clichés radiographiques.

L'examen clinique de ce jeune homme me montre **des arthrites**, avec des douleurs spontanées et provoquées par la palpation, un gonflement plus ou moins important **au niveau de 9 articulations** : les deux médiotarsiennes, les deux chevilles, les deux genoux, la hanche gauche, la scapulo-humérale droite et la sternoclaviculaire droite. Les arthrites ont été constamment présentes depuis le début du rhumatisme.

Il s'agit donc d'une **SPA assez récente, d'intensité assez forte, ayant l'aspect d'une polyarthrite périphérique avec sacroiliite, sans atteinte rachidienne**. Le malade prend quotidiennement 30 mg d'un AINS, le piroxicam, qui soulage partiellement ses maux.

Le **régime alimentaire** de type ancestral est prescrit et appliqué de façon correcte. Aucun effet n'est observé pendant les trois premiers mois. Puis une amélioration apparaît, marquée par une diminution de l'intensité des douleurs et une libération progressive des articulations :

* À la fin du quatrième mois, les arthrites se limitent aux deux chevilles, aux deux genoux et à l'épaule droite.

* À la fin du huitième mois, seules sont touchées les deux chevilles. L'atteinte est modérée et n'empêche pas des marches de plusieurs heures en montagne. La dose de piroxicam a été abaissée à 10 mg par jour.

L'atteinte des chevilles va toutefois s'avérer tenace, avec des signes mineurs d'arthrite apparaissant après les efforts prolongés et disparaissant au repos, accompagnée de quelques épisodes de talalgies. **Ce n'est qu'au bout de 18 mois qu'est obtenue la rémission complète** qui persiste à l'heure actuelle. L'activité physique et sportive est redevenue normale. La VS est tombée à 5/13. L'AINS a été totalement supprimé.

Le jeune étudiant m'a rapporté quelques points instructifs :

* En 1992, après huit mois de diététique, au cours d'un voyage en Italie, il a mangé des pâtes à quatre reprises et de la pizza une fois. **Ces entorses ont été suivies d'une petite poussée de SPA.**

* Au début de 1994, alors qu'il était en rémission complète, il a souhaité avec mon accord expérimenter **l'arrêt du régime. Au bout d'un mois, la SPA a récidivé**. La reprise de la nutrition de type originel a permis le retour à la rémission.

Commentaires

1) Le **bénéfice** amené par le changement nutritionnel débute après un **délai variable** et se complète après un laps de temps plus ou moins étendu. Ici il a fallu trois mois pour enregistrer les premiers effets et 18 mois pour parvenir à la sédation totale. Il convient donc que les malades soient patients et appliquent les prescriptions diététiques de façon prolongée, sans céder au découragement. Les succès sont acquis en moyenne plus vite dans la SPA que dans la PR.

2) La **diététique n'a de valeur que si elle est correctement appliquée**. Les entorses sont suivies de douleurs modérées, l'interruption est sanctionnée par la récurrence de la SPA. On ne peut donc parler de guérison, mais seulement de rémission complète.

2. Observation SPA 16

M. M..., âgé de 36 ans, est curé. Il vient me voir en octobre 1993 pour une SPA qui dure depuis 13 ans.

Il n'existe aucun antécédent familial de SPA. Par contre, on note **d'importants antécédents sur le plan intestinal**. En 1960, une péritonite a entraîné la formation d'adhérences multiples, responsables d'occlusions intestinales répétées. **Huit interventions chirurgicales** ont été nécessaires entre 1960 et 1983 pour régler ces problèmes. Il y a donc eu souffrance au niveau du grêle et j'ai déjà montré l'importance de ce facteur dans le développement de la SPA.

Le rhumatisme a débuté en 1980 par des douleurs de la plante des pieds. Rapidement **le processus inflammatoire a touché de nombreuses articulations** : sacro-iliaques, rachis lombaire, dorsal et cervical, chondrocostales, toutes les articulations des membres supérieurs et inférieurs. Des algies fessières à type de sciatique tronquée et des talalgies complétaient le tableau. **Les douleurs avaient un caractère inflammatoire**, provoquant des réveils au cours de la seconde moitié de la nuit et un dérouillage matinal prolongé.

La VS était très accélérée, autour de 80/110. L'hémogramme était normal. **HLA-B27 était présent**. Les autres examens biologiques ne révélaient pas d'anomalies. **Les radiographies du rachis et des sacro-iliaques** mettaient en évidence des images évocatrices de SPA. Le diagnostic de SPA a été rapidement porté par le médecin généraliste.

La phénylbutazone, les AINS, la kinésithérapie, la gymnastique n'ont eu que des effets très limités. Les AINS ont été responsables d'un ulcère gastrique perforé. Le rhumatisme a évolué par poussées séparées par des rémissions incomplètes. Au fil des ans, les poussées sont devenues de plus en plus longues et les rémissions de plus en plus courtes. **L'état général a décliné** avec un amaigrissement progressif. Le malade a eu de plus en plus de difficultés à exercer tant bien que mal son ministère. Depuis 1991, il a souffert de surcroît de **fortes bronchites hivernales**.

Lorsque j'examine M. M..., je constate sa maigreur : 46 kilos pour 174 cm. **Le rachis est très ankylosé, avec une cyphose, une scoliose et une rectitude dorsolombaire. Le thorax est aussi très ankylosé**, avec une nette diminution de l'amplitude respiratoire. Les articulations du coude gauche, du talon droit et du pouce droit sont **déformées**. Le **sommeil** est interrompu plusieurs dizaines de fois par nuit par d'importantes douleurs.

Les **radiographies** confirment les déformations du rachis et montrent une ossification des ligaments vertébraux, des érosions vertébrales, des pincements discaux et une arthrite sacro-iliaque bilatérale au stade 2.

Il s'agit donc d'une **SPA ancienne (13 ans), très sévère, évolutive, rebelle aux divers traitements**. C'est ce que l'on appelle une **forme historique**, car des cas aussi graves sont rares de nos jours. Le patient prend tous les jours sans grand résultat 20 mg d'un AINS, le ténoxicam.

Le changement nutritionnel est mis en œuvre et poursuivi sans erreurs et sans entorses. Il entraîne un **bénéfice rapide et spectaculaire**. Au bout d'une semaine, les douleurs articulaires diminuent, au bout de trois semaines, elles disparaissent. Le sommeil redevient normal et l'état général se redresse. L'AINS est supprimé. Le malade reprend peu à peu ses activités physiques

et fait face sans problème à son travail. Grâce à la kinésithérapie et à la gymnastique, il récupère progressivement une partie de sa souplesse rachidienne et thoracique.

Après deux ans de diététique, M. M..., est resté maigre, avec un poids inchangé, mais en bon état général. **Son intestin fonctionne parfaitement, aucune bronchite n'est survenue** pendant l'hiver. La VS a diminué, mais reste encore élevée à 55/88.

Commentaires

1) **Le régime d'exclusion est aussi efficace dans les formes sévères de SPA que dans les formes mineures.** Dans le cas de M. M..., l'action favorable a même été remarquablement rapide et remarquablement poussée.

2) L'ankylose rachidienne et thoracique était particulièrement importante chez ce patient. Il pratique actuellement une réadaptation fonctionnelle sous le contrôle d'un bon médecin. Il conviendra d'effectuer un bilan clinique et radiologique après quelques années de diététique pour **estimer jusqu'où peut aller la récupération**, et pour savoir si certaines lésions provoquées par la SPA sont réversibles.

G. CONCLUSION

Les connaissances actuelles puisées dans divers domaines de la médecine et de la biologie permettent d'édifier **une théorie plausible sur la pathogénie de la SPA**. Cette conception conduit à proposer **un régime alimentaire particulier comme traitement de la SPA** (SEIGNALET 1995a et 1995b).

Alors que dans la PR quelques équipes avaient tenté l'approche nutritionnelle, pour la SPA cette méthode a été totalement négligée, à l'exception de l'essai de suppression des laits animaux par APPELBOOM et DUREZ (1994).

Ce travail est donc le premier où un échantillon de SPA a été traité au long cours par un changement nutritionnel. **Un régime riche en aliments crus, excluant céréales et produits laitiers, s'est avéré remarquablement bénéfique chez 95,1 % des malades traités.**

Tous les gens ne sont pas capables d'appliquer un régime. Celui-ci doit être réservé à des sujets à la fois intelligents et volontaires. Chez de tels individus, **le régime est à essayer d'emblée**, en raison de son **extraordinaire efficacité** et de sa **totale bénignité**. Il doit être prolongé au moins un an et continué à vie en cas de succès. Les AINS aident à soulager les douleurs en attendant l'apparition des premiers effets de la diététique. Les AINS constituent cependant une arme à double tranchant, car s'ils diminuent l'inflammation articulaire, ils agressent la muqueuse intestinale. Or nous avons vu l'importance d'avoir un grêle en bon état, si l'on veut guérir la SPA.

CHAPITRE 11

LES AUTRES MALADIES AUTO-IMMUNES DE LA SPHÈRE RHUMATOLOGIQUE

« Les recherches au sujet du régime alimentaire sont un des objets les plus beaux et les plus dignes de retenir toute notre attention. »

HIPPOCRATE.

*« Tout doit tendre au bon sens, mais pour y parvenir
Le chemin est glissant et pénible à tenir.
Pour peu qu'on s'en écarte, aussitôt l'on se noie.
La raison, pour marcher, n'a souvent qu'une voie. »*
BOILEAU, *L'art poétique.*

La théorie que j'ai exposée pour la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante peut aussi expliquer, avec quelques modifications adaptées à chaque état, le mécanisme des autres maladies auto-immunes. La démonstration pourrait en être faite dans tous les cas. Toutefois pour éviter des répétitions fastidieuses, je ne développerai mes conceptions pathogéniques que pour certaines affections particulièrement intéressantes.

Incriminer l'alimentation moderne comme un facteur causal majeur, qu'il soit direct ou indirect, a pour conséquence pratique de conseiller un régime de type originel comme traitement des divers désordres auto-immuns. La diététique a été essayée dans certaines maladies, avec de fréquents succès que je rapporterai.

A. RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

La PR et la SPA ne sont pas les seuls rhumatismes inflammatoires. Cinq autres variétés sont à citer.

1. Le rhumatisme psoriasique (RP)

La maladie

Le RP a une fréquence d'environ 0,2 %, soit cinq fois plus faible que celle de la PR. Il frappe également les deux sexes. Le **psoriasis cutané** précède généralement le rhumatisme (74 %), mais il peut aussi être synchrone

(13 %) ou postérieur (13 %) (GRASLAND et VINCENEUX 1999). Le RP peut revêtir **deux formes** : le RP périphérique (80 %) et le RP axial (20 %).

Le RP périphérique est associé au gène **HLA-B38**. Il se présente le plus souvent comme une oligoarthritis, voire une monoarthrite, plus rarement comme une polyarthrite. Le tableau clinique ressemble à celui d'une PR, mais avec certaines nuances (GLADMAN 1998) :

- * **Les arthrites sont souvent asymétriques**, en particulier au niveau des mains.

- * Le RP touche avec prédilection les **interphalangiennes distales** (IPD), épargnées par la PR qui attaque souvent les interphalangiennes proximales (IPP) (GRASLAND et VINCENEUX 1999).

- * Le RP n'est érosif et déformant que dans 5 %. En général, il est **moins sévère et moins destructeur** que la PR.

- * Les **radiographies osseuses** montrent souvent des images différentes de celles observées dans la PR.

- * Le **facteur rhumatoïde** est absent.

Le **RP axial** est associé aux gènes **HLA-B27 et B38**. L'aspect clinique est analogue à celui de la SPA, avec cependant en général une **évolution plus modérée**.

Le **RP** a une affinité pour les **enthèses**, ce qui le fait rentrer dans le groupe des spondylarthropathies et l'éloigne de la PR (FOURNIE 2002).

Les résultats

Sur 39 RP ayant appliqué le changement nutritionnel pendant au moins un an, on enregistre :

- * 25 **succès** francs (**64,1 %**).

- * 11 **améliorations** se situant entre 40 et 75 % (28,2 %).

- * 3 **échecs** (7,7 %).

En somme, le régime hypotoxique obtient un bénéfice dans 92,3 % des cas, mais celui-ci n'est que partiel une fois sur trois. Les résultats sont donc moins tranchés que dans la PR et dans la SPA.

Le psoriasis peut diminuer et même disparaître. On constate que :

- * **Il n'y a pas nécessairement un parallélisme entre l'évolution du rhumatisme et celle de la dermatose.**

- * Le rhumatisme guérit presque toujours avant la dermatose.

- * Un psoriasis associé à un rhumatisme guérit plus rarement et plus tardivement qu'un psoriasis isolé.

Comment expliquer ces faits ? Je considère **le psoriasis comme un processus d'élimination** hors de l'organisme de molécules nocives (voir chapitre 28). Supposons maintenant que :

- * Chez un sujet atteint de RP se soient accumulés des peptides bactériens responsables d'un état « auto-immun » et une grande quantité de grosses molécules incassables.

- * Chez un sujet atteint de psoriasis isolé se soient accumulées, en quantité plus modérée, de grosses molécules incassables.

Les peptides s'éliminent plus facilement et plus vite que les macromolécules. Aussi le RP guérit avant la dermatose.

Les grosses molécules sont plus rapidement éliminées dans le psoriasis que dans le RP, parce qu'elles sont moins abondantes.

2. La pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR)

La maladie

La PPR est un rhumatisme inflammatoire touchant des **sujets âgés de plus de 50 ans** et deux femmes pour un homme. Le tableau clinique est d'installation rapide. **Des douleurs très vives frappent les racines des membres**, aussi bien les articulations (épaules, hanches) que les muscles voisins, entraînant une limitation des mouvements, un dérouillage matinal et une grande impotence fonctionnelle. Les articulations périphériques sont par contre indemnes. Des **signes généraux** associés donnent une impression de gravité : fatigue intense, perte de l'appétit, amaigrissement rapide, fièvre autour de 38°, pâleur, tristesse, anxiété.

Les examens sanguins révèlent une **vitesse de sédimentation très accélérée**, dépassant 100 millimètres à la première heure. Les autres explorations sont négatives : absence du facteur rhumatoïde, absence d'anticorps antinoyaux, aspect normal des muscles sur divers plans : électromyogramme, biopsie et dosage des enzymes.

Malgré son allure sévère, la PPR évolue favorablement sous traitement médicamenteux constitué principalement par les **corticoïdes** et accessoirement les AINS et les immunosuppresseurs. Il faut cependant **plusieurs années pour obtenir la guérison**.

Les douleurs de la PPR paraissent dues à une inflammation des synoviales, des bourses séreuses et des muscles (ZIZA et CHAZERAIN 1999). Ces tissus sont infiltrés par des **macrophages** et des **lymphocytes T CD4 +**, producteurs d'IL-2 et d'interféron γ (LABORIE et BERTHELOT 2002).

La PPR est associée aux gènes **HLA-DR4** et **DR1**. elle s'accompagne une fois sur trois d'anticorps antiphospholipides (LABORIE et BERTHELOT 2002). Ces deux notions confirment le **caractère auto-immun de la PPR**.

Le rôle causal d'un **agent infectieux** est suspecté. En effet :

* ELLING et coll. (1996) ont observé au Danemark des miniépidémies de PPR corrélées à des épidémies de *Mycoplasma pneumoniae* et de *Chlamydia pneumoniae*.

* GALETZOWSKI et coll. (1997) ont nettement amélioré certaines PPR en administrant un antibiotique, le bactrim.

Ceci suggère la responsabilité d'un **peptide bactérien** dans la genèse de la PPR.

La relation classique entre PPR et artérite temporale ou maladie de Horton a été surestimée (LABORIE et BERTHELOT 2002). Seulement 4 % des PPR se compliquent d'artérite gigantocellulaire. Par contre, 50 % des Horton ont aussi une PPR.

Les résultats

Le régime d'exclusion a été pratiqué par **dix-sept personnes atteintes de PPR sans Horton** et le recul dans les deux plus anciennes observations dépasse dix ans. **Seize succès ont été enregistrés contre un seul échec**. La

guérison a été constatée en quelques mois pour huit des malades, en quelques semaines pour les huit autres. Ces huit derniers succès offrent un contraste saisissant avec l'évolution habituelle de la PPR, où les poussées douloureuses ne s'éteignent qu'au bout de plusieurs années.

Les deux femmes venues me consulter les premières, présentaient pourtant un tableau particulièrement aigu. L'une est venue à ma consultation poussée dans un chariot, l'autre portée dans les bras par son mari. Ces deux femmes ne pouvaient même plus se lever ou faire leur toilette. Elles n'osaient plus bouger de crainte de réveiller leurs douleurs et leur état général était particulièrement altéré.

Le bénéfice de la diététique s'est fait sentir très vite, en quelques jours, et s'est complété en quelques semaines. Tous les signes cliniques ont progressivement disparu et la VS s'est normalisée. Le régime a été maintenu et, six ans plus tard, aucune rechute n'a été observée.

Le changement nutritionnel trouve donc une excellente indication dans la PPR. **Il est évident qu'à la moindre suspicion de Horton, il faut administrer conjointement de fortes doses de corticoïdes** afin de se prémunir au maximum contre le risque de cécité brutale.

3. Les arthrites chroniques juvéniles (ACJ)

Les maladies

Le cadre des ACJ a été récemment précisé par les critères de Durban (PRIEUR et JOB-DESLANDRE 2000). Il s'agit de rhumatismes inflammatoires survenant chez des sujets ayant moins de 16 ans et évoluant depuis au moins trois mois. On exclue du cadre des ACJ la maladie de Behçet, le rhumatisme articulaire aigu, les connectivites, les vascularités, la maladie périodique, la sarcoïdose, les arthrites secondaires à des affections hémato-logiques, les arthrites d'origine infectieuse.

Sont considérées comme des ACJ :

- * L'arthrite systémique ou maladie de Still.
 - * La polyarthrite avec absence du facteur rhumatoïde.
 - * La polyarthrite avec présence du facteur rhumatoïde (équivalente à la PR).
 - * L'oligoarthrite.
 - * L'arthrite psoriasique (équivalente au RP).
 - * L'enthésite en rapport avec une arthrite (équivalente à la SPA).
- Je ne parlerai ici que des quatre premières variétés.

1) La forme systémique ou maladie de Still

Elle représente environ 20 % des ACJ. Elle a été bien décrite par PRIEUR (1996), VIGNES et coll. (1997). Le tableau clinique réunit les symptômes suivants : **fièvre** importante, prolongée, dépassant parfois 40 °C, **rougeurs cutanées** localisées et fugaces, **altération fréquente de l'état général**, **douleurs musculaires**, **douleurs articulaires** et plus tardivement arthrites. D'autres signes sont plus inconstants : grosse rate, ganglions hypertrophiés, péricardite, pleurésie.

Les examens biologiques révèlent une **très forte accélération de la**

VS, une anémie, une nette augmentation des leucocytes due à l'accroissement du nombre de polynucléaires neutrophiles, une augmentation des plaquettes. Il n'y a pas d'association avec le système HLA.

L'évolution s'étend généralement sur plusieurs années et est très variable, avec plusieurs possibilités :

- * Guérison totale (assez rare).
- * Guérison avec séquelles articulaires.
- * Complications graves, spontanées ou médicamenteuses.
- * Rhumatisme inflammatoire chronique, généralement modéré.

2) *La polyarthrite avec absence du facteur rhumatoïde*

Elle représente environ 25 % des ACJ et a été analysée par GOUY (2001). Elle se définit par **l'atteinte d'au moins cinq articulations au cours des trois premiers mois**. L'aspect clinique rappelle la PR de l'adulte, avec quelques différences dans la localisation des arthrites. Il existe un syndrome biologique inflammatoire proche de celui de la PR.

Ces formes séronégatives sont indépendantes de HLA. L'évolution est variable, mais **le pronostic articulaire reste réservé avec risque d'ankylose**.

3) *La polyarthrite avec présence du facteur rhumatoïde*

Beaucoup plus rare que la précédente. Elle correspond environ à 5 % des ACJ et a été également analysée par GOUY (2001). Elle se définit par l'atteinte d'au moins cinq articulations au cours des trois premiers mois, mais avec présence du facteur rhumatoïde. Ces formes séropositives offrent une association avec HL-DR4 et sont considérées comme **de véritables PR à début infantile. Le pronostic articulaire est encore plus réservé** que dans les formes séronégatives.

4) *L'oligoarthrite*

Constituant environ 50 % des ACJ, elle a été bien étudiée par JOB-DESLANDRE (1993). Elle se définit par **l'atteinte de quatre articulations au maximum au cours des trois premiers mois**. Elle touche trois filles pour un garçon. L'arthrite, pas très douloureuse, est localisée à une ou plusieurs grosses articulations. **Le pronostic est généralement bon sur le plan rhumatologique.**

Dans un tiers des cas coexiste **une atteinte oculaire qui constitue le danger majeur**. Il s'agit d'une uvéite antérieure chronique qui peut entraîner plusieurs variétés de complications menant à la cécité.

Les examens biologiques mettent en évidence les signes habituels d'une inflammation. Le facteur rhumatoïde est absent. Dans 30 % des cas, sont détectés des **anticorps antinucléaires**. Ceux-ci sont fortement corrélés avec l'inflammation de la chambre antérieure de l'œil. **Les ACJ oligoarticulaires sont liées à HLA-DR5 et HLA-DR8.**

Les résultats

1) *La forme systémique*

Les maladies de Still que j'ai eues à traiter étaient **cinq cas de l'adulte et trois cas de l'enfant** :

* Chez les adultes, quatre succès francs et rapides ont été enregistrés, ainsi qu'un échec complet. Chez ce dernier patient, le tableau était assez atypique et je ne suis pas certain qu'il s'agissait d'un Still ou d'un autre rhumatisme inflammatoire.

* Chez les enfants ont été obtenus une guérison, une amélioration à 70 % et un échec.

Je rapporte ici un résultat positif chez un adulte.

Observation RHU. 1

Mme S... ne présente aucun antécédent pathologique, en dehors d'angines à répétition. À l'âge de 24 ans, à la suite de multiples stress, elle se plaint de fatigue, de myalgies et d'arthralgies. Trois semaines plus tard, la symptomatologie s'aggrave :

- * Arthrite du genou gauche.
- * Douleurs de la cheville gauche et de l'épaule droite.
- * Fièvre oscillant entre 38 °C et 40 °C.
- * Leucocytose (17 600 globules blancs) avec polynucléose (76 % de polynucléaires neutrophiles).
- * VS nettement accélérée à 50/65.

Les hémocultures sont négatives. La notion de deux angines peu avant les épisodes articulaires et la découverte d'anticorps antistreptocoques à titre assez élevé (antistreptolysines à 400 unités, puis à 600 unités) a fait d'abord porter le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu. Des corticoïdes ont été administrés qui ont entraîné la régression de la symptomatologie.

Mais de nouvelles poussées sont ensuite survenues, avec fièvre, arthrites et arthralgies. Les principales articulations touchées ont été les poignets, les genoux, les coudes et les mâchoires. Les douleurs sont vives, aussi bien diurnes que nocturnes. Le dérouillage matinal dure trois heures. La VS est accélérée. Un rhumatologue de haut niveau réfute alors le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu et affirme une maladie de Still de l'adulte. De fait, **à part l'éruption cutanée, tous les signes sont présents.**

Les traitements successifs ont consisté en corticoïdes généraux, corticoïdes intra-articulaires, AINS, méthotrexate et synoviorthèse (destruction de la synoviale) au genou droit. Ils n'ont eu qu'une efficacité partielle. Quand Mme S... vient me consulter, au bout de quatre ans, la maladie est toujours évolutive. Je constate des arthrites du poignet droit et des deux genoux. L'indice de Huskisson est égal à 6, l'indice de Lee à 9 et l'indice de Ritchie à 5.

Le régime de type ancestral est prescrit et assez bien appliqué, avec cependant de rares entorses pour le pain et un excès d'aliments cuits. Aucune poussée du Still n'a été observée depuis. Les signes cliniques ont régressé progressivement. La fièvre et l'asthénie ont disparu. L'état général est excellent. Aucune articulation n'est gonflée. On ne retrouve aucune douleur nocturne et aucun dérouillage matinal. Il ne persiste que de discrètes arthralgies des genoux, après les marches prolongées. La malade a malheureusement omis de vérifier sa VS. Les corticoïdes ont été arrêtés et le seul médicament consommé est un AINS, le kétoprofène, à la posologie de 300 mg par jour.

Avec un recul de 4 ans, on peut considérer que **la diététique a amélioré à 95 % cette maladie de Still de l'adulte.**

2) La polyarthrite avec absence de facteur rhumatoïde

Je n'ai soigné qu'un seul patient dans ce groupe. Je le considère comme un échec de ma méthode, avec cependant certaines nuances.

Observation ACJ 2

Le cas de Mlle P... est fort intéressant. Cette jeune fille a une vocation pour la danse classique. A 14 ans, en 1992, elle présente le concours du Conservatoire, ce qui l'angoisse beaucoup. Huit jours après ce **stress** se déclarent des **arthrites** des deux genoux. Une semaine plus tard s'installe une fièvre à 40 °C qui va durer huit jours. Aussitôt après, les arthrites se généralisent touchant toutes les articulations des membres et le rachis cervical. On ne relève aucun épisode infectieux intestinal ou urinaire, aucune atteinte oculaire, aucun signe de psoriasis.

Les examens biologiques fournissent plusieurs renseignements. **La VS est très accélérée** à 70/109, la protéine C réactive est très élevée à 82, l'hémogramme met en évidence une **anémie marquée** avec un taux d'hémoglobine abaissé à 8,5 g et un fer sérique effondré. Le facteur rhumatoïde est absent. Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires. Le groupage HLA ne détecte aucun des gènes B27, B38, DR4, DR1, DR10, DR14, DR5, DR8.

Cette **ACJ polyarticulaire sévère, analogue à une PR juvénile**, a été traitée en vain par le méthotrexate. Seuls les **corticoïdes** parviennent à atténuer les douleurs et il s'avère impossible de diminuer les doses de prednisone au-dessous de 12 mg par jour.

Mlle P... se présente à ma consultation, deux ans après le début de l'ACJ. Elle a maigri de 10 kilos et ne pèse plus que 35 kilos pour une taille de 161 cm. Elle est fatiguée, sans appétit et **très démoralisée**, car elle craint de ne plus jamais pouvoir danser. Lors des poussées les plus vives, elle doit se déplacer en **fauteuil roulant**. Des douleurs nocturnes gênent le sommeil. Le dérouillage matinal se prolonge 4 heures. Le périmètre de marche est au maximum de 15 minutes.

Le régime hypotoxique est mis en œuvre, associé à 12 mg de prednisone par jour. Il semble d'abord couronné de succès. Un bénéfice d'environ 80 % est obtenu sur le plan clinique. La VS est abaissée à 14/34. Mais il s'avère impossible de diminuer la prednisone. Et six mois plus tard survient une nouvelle poussée, probablement provoquée par un stress (maladie grave d'un membre de la famille + décès de deux animaux familiers).

Le rhumatisme inflammatoire va continuer son évolution, avec des poussées nettes séparées par des rémissions incomplètes. **L'ACJ paraît insensible au régime ancestral tout comme d'ailleurs aux médicaments**, essentiellement Méthotrexate et corticoïdes.

Un point particulier à cette jeune fille est la présence de **troubles psychiques importants** :

- * Déception de ne pas pouvoir pratiquer la danse classique.
- * Très peu de contacts avec les adolescents de son âge, car son handicap a nécessité une scolarisation à domicile.
- * Grandes difficultés de communication avec ses parents, pourtant remarquables de compréhension et de dévouement.
- * Développement progressif d'une « fixation » sur le régime de type

originel, conduisant à une anorexie et obligeant à interrompre la diététique en juillet 1995.

En 1996, **après quatre ans de stagnation**, les parents, inquiets du comportement mental de leur fille, décident de changer son environnement. Ils la sortent du milieu familial et lui font entamer des études en Faculté, avec un **mode de vie indépendant**. Après quelques mois difficiles, l'équilibre psychique est retrouvé. La maigreur s'atténue, avec une prise de poids de 9 kilos. Les manifestations articulaires s'estompent progressivement, se limitant à quelques raideurs. Une activité physique quasi normale est récupérée.

Commentaires

Si les stress déclenchent fréquemment les poussées dans les maladies auto-immunes, leur rôle est généralement mineur. Mais **chez une faible proportion de sujets, la part du psychisme est prépondérante**. De tels individus paraissent posséder une « **structure cérébrale négative** », capable de faire échec au changement nutritionnel.

Bien qu'on ne connaisse pas tous les circuits par lesquels le cerveau peut influencer la réponse immunitaire, je crois qu'un des mécanismes primordiaux est la stimulation par certains neuropeptides des cellules qui produisent l'interféron γ , en particulier les lymphocytes TH1. **L'interféron γ** a trois effets dangereux :

- * Il se fixe sur des récepteurs membranaires au pôle basai des entérocytes et induit un écartement entre les entérocytes, permettant un passage en quantité beaucoup plus forte des peptides responsables de l'ACJ.

- * Il entraîne une expression aberrante des molécules HLA de classe II sur les cellules articulaires, avec formation de couples HLA classe II + peptide qui vont stimuler les lymphocytes T auxiliaires.

- * Il active directement ces lymphocytes T.

On ne peut cependant parler de maladie psychosomatique, car le psychisme n'est pas seul en cause. Il faut aussi la participation du peptide antigénique.

3) La polyarthrite avec présence du facteur rhumatoïde

Mon expérience se limite à **trois malades**. Le premier n'a obtenu aucun bénéfice. Les deux autres n'ont pas été guéris par le changement nutritionnel, mais cependant nettement améliorés. Je résume ici une de mes observations positives.

Observation ACJ 1

La jeune N... est âgée de 8 ans, lorsque je la vois pour la première fois. Elle avait 13 mois quand a commencé son rhumatisme inflammatoire. Après une chute est apparue une arthrite du poignet droit. Au cours des mois suivants, des **arthrites typiques** ont touché les pieds, les chevilles, les genoux, la hanche gauche, les mains, les poignets, les coudes, l'épaule droite et le rachis cervical. Les douleurs assez intenses étaient ressenties de jour comme de nuit. Le dérouillage matinal durait 15 minutes. L'absence de fièvre, de signes oculaires, de manifestations extra-articulaires, de psoriasis, orientait vers le diagnostic d'ACJ polyarticulaire.

Les examens complémentaires confirmaient cette suspicion. La VS était accélérée à 35/70 et la protéine C réactive élevée à 36. L'hémogramme révélait une anémie modérée avec diminution du taux d'hémoglobine et un nombre accrue de plaquettes (550 000). Le **facteur rhumatoïde** était présent, tout comme l'antigène HLA-B27.

Deux excellents rhumatologues, l'un à Montpellier, l'autre à Toulouse, ont été d'accord pour affirmer une ACJ polyarticulaire, et même une **véritable PR juvénile**. De nombreux médicaments ont été essayés : sels d'or, corticoïdes, hydroxychloroquine (antimalarique de synthèse), diclofénac (AINS). Ils ont en partie soulagé les douleurs sans empêcher une **évolution de plus en plus invalidante**.

L'examen clinique me montre une enfant dans **un état assez pitoyable**. Elle est très maigre : 17 kilos pour 120 cm. **Une ankylose prononcée des coudes et des genoux** gêne la plupart des mouvements. La marche, laborieuse, se fait à petits pas. Les mains et les poignets sont déformés. La force des mains est très diminuée. **L'indice de Lee est égal à 21, l'indice de Ritchie à 10.**

Il s'agit donc d'une ACJ polyarticulaire, analogue probable d'une PR juvénile, sévère, déformante et invalidante.

Le régime originel a été assez bien suivi, avec de rares entorses pour le pain et une trop forte proportion d'aliments cuits. Les médicaments ont été conservés, à savoir hydroxychloroquine 100 mg par jour et diclofénac 25 mg par jour. Le changement nutritionnel a entraîné des effets favorables progressifs. Avec un recul de 15 mois, on constate une **rémission clinique presque complète** :

- * L'état général est bien meilleur, avec une taille augmentée et un poids toujours faible de 18 kilos.

- * Les poussées d'arthrite ont disparu.

- * Le sommeil s'est normalisé, en l'absence de douleurs nocturnes.

- * La force des mains a nettement augmenté.

- * La marche est beaucoup plus aisée et l'enfant court pendant les récréations.

- * Les quelques douleurs qui persistent, réveillées par l'humidité, sont d'origine mécanique et séquellaires des destructions et des déformations ostéoarticulaires.

Les signes biologiques restent perturbés, avec une VS à 25/60, une CRP à 34 et 53 000 plaquettes. La kinésithérapie et la gymnastique devraient apporter de nouveaux progrès.

4) *L'oligoarthrite*

Mon expérience se limite à un seul cas, qui s'est avéré être un échec de ma méthode.

L'enfant G..., âgée de 11 ans, souffre depuis deux ans d'un rhumatisme inflammatoire. Plusieurs poussées **d'arthrite** ont frappé les deux genoux. La douleur, la rougeur, la chaleur, le gonflement et l'impotence fonctionnelle restent modérés. On n'a pas noté d'iritis (inflammation oculaire). La VS est moyennement accélérée à 30/60. Elle s'accompagne d'une leucocytose sanguine discrète. Des **anticorps antinoyaux** sont détectés, au titre de

1/160, ce qui n'est pas très élevé. Ces anticorps donnent un aspect moucheté aux noyaux, dans la technique d'immunofluorescence. Le groupage HLA identifie DR1 et DR15. Les poussées sont séparées par des rémissions cliniques et biologiques complètes.

Cette ACJ pauciarticulaire a été soumise au régime d'exclusion lors de sa troisième poussée. Les parents de l'enfant, intelligents et organisés, estiment que la diététique a été bien suivie pendant cinq mois. Après ce délai, elle n'avait donné aucun résultat. Les causes d'échec peuvent être celles qui seront évoquées au chapitre 32. De plus, la malade avait un déficit en IgA. Celui-ci a-t-il favorisé le maintien d'une bactérie dangereuse dans la flore intestinale ?

Autres réflexions sur les ACJ

J'ai parcouru la littérature médicale pour savoir si certains auteurs avaient des conceptions proches des miennes sur le mécanisme et le traitement des ACJ. Je n'ai trouvé que trois articles allant dans ce sens :

* SIEPER et coll. (1992) suspectent une responsabilité de certaines bactéries, surtout *Chlamydia trachomatis* et *Yersinia enterocolitica*, dans les ACJ oligoarticulaires.

* HENDERSON et LOVELL (1991) rapportent une observation d'ACJ mise en rémission par la suppression du lait de vache et rechutant à la réintroduction de cette substance.

* PICCO et coll. (2000) ont constaté chez 54 enfants souffrant de diverses variétés d'ACJ, une très fréquente **augmentation de la perméabilité intestinale**.

Le traitement des ACJ par un régime alimentaire constitue donc une voie nouvelle et prometteuse, même si les échecs sont plus nombreux que dans les rhumatismes inflammatoires de l'adulte.

4. Le rhumatisme palindromique

Rare, il affecte l'adulte jeune. Il est caractérisé par des **arthrites brutales et brèves**, ne durant pas plus de trois jours et frappant une ou plusieurs articulations. Le rhumatisme **récidive à intervalles réguliers** de quelques jours ou quelques semaines, sur les mêmes jointures ou sur d'autres.

Sur quatre cas qui m'ont été soumis, trois ont été rapidement et totalement améliorés par le régime d'exclusion, alors que le quatrième s'est avéré totalement résistant.

5. Les rhumatismes inflammatoires non étiquetés

Une proportion non négligeable de rhumatismes inflammatoires ne correspond à aucune maladie classique. Ils évoluent quelquefois à long terme vers une PR, une SPA ou un RP. Parfois ils restent inclassables.

Quinze patients appartenant à cette catégorie ont pratiqué ma méthode nutritionnelle, avec pour conséquences **douze succès francs, deux améliorations autour de 50 % et un échec**.

B. SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

1. Présentation de la maladie

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (GS), est **une affection auto-immune assez répandue**, touchant environ un sujet sur cent, dont 90 % de femmes.

Les deux signes majeurs du GS sont la xérophtalmie et la xérostomie (KAPLAN 1999) :

* La **xérophtalmie** est la sécheresse des yeux. Elle se traduit par des brûlures oculaires, une impression de corps étrangers, des paupières collées au réveil, des conjonctivites récidivantes. Elle est due à **une diminution de la sécrétion lacrymale** que l'on met en évidence par le **test de Schirmer** qui consiste à mesurer la quantité de larmes recueillies, au bout de cinq minutes, sur un papier buvard de dimensions précises. On peut aussi utiliser le test au rose Bengale ou le test à la fluoresceine.

* La **xérostomie** est la sécheresse de la bouche. Elle est due à une **diminution de la sécrétion salivaire**. Il existe des tests pour confirmer la chute du flux salivaire.

La biopsie d'une glande salivaire accessoire affirme le diagnostic en révélant un **infiltrat cellulaire** formé essentiellement de lymphocytes, avec la prépondérance de T CD4 + de type Th1, accompagnés de T CD8 +, de B et de plasmocytes. On rencontre aussi des cellules dendritiques et quelques mastocytes, mais aucun monocyte/macrophage (YOUINO et HARIETTE 2001). L'épithélium glandulaire qui sécrète la salive est détruit en partie ou en totalité par un **processus de fibrose**.

La sécheresse s'étend parfois à la muqueuse nasale, aux bronches, à la muqueuse vaginale et à la peau.

Des manifestations extraglandulaires sont souvent observées (HATRON et FAUCHAIS 2001) :

* **Articulaires** dans 75 % des cas, avec le plus souvent des polyarthralgies et rarement une polyarthrite.

* Cutanées.

* Pulmonaires.

* Rénales.

* Digestives (BOYLE 1999).

* **Neurologiques** (AMOURA et coll. 1999), de fréquence discutée mais certainement non négligeable, pouvant entraîner des neuropathies périphériques, plus souvent sensibles que motrices, ou des manifestations centrales très variées, pouvant simuler une sclérose en plaques.

Presque tous les tissus de l'organisme peuvent servir de cible au GS.

Les principales anomalies biologiques sont **l'accélération de la VS**, la présence dans 90 % des cas du **facteur rhumatoïde** et la présence inconstante, mais très évocatrice d'un GS, **d'anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles SS-A et SS-B**.

On distingue le **GS primitif, isolé**, correspondant à 40 % des GS, et le **GS secondaire, associé à une autre maladie**, le plus souvent PR, parfois lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie ou cirrhose biliaire primitive et plus rarement un autre état auto-immun. Les GS secondaires couvrent

60 % des GS. **La forme primitive est liée à HLA-DR3, la forme secondaire accompagnée d'une PR est liée à HLA-DR4.**

Le traitement du GS est surtout symptomatique : boissons fréquentes, larmes artificielles, obstruction des canaux lacrymaux pour empêcher l'écoulement des larmes. **Corticoïdes et immunosuppresseurs** sont parfois employés. Ces mesures sont **peu efficaces** et n'empêchent ni la chronicité, ni l'aggravation progressive. De plus, le GS favorise l'apparition de **proliférations lymphoïdes malignes** qui sont 40 à 50 fois plus fréquentes que chez les témoins normaux.

2. Une théorie sur le mécanisme du GS

Les jumeaux vrais des patients développent un GS beaucoup plus souvent que des gens pris au hasard. Cependant, dans la majorité des cas, ces jumeaux vrais demeurent indemnes. Ceci prouve que le GS est polyfactoriel et que sa pathogénie fait intervenir des **facteurs génétiques** et des **facteurs environnementaux**.

On retrouve de nombreux éléments communs avec la PR :

- * La prédominance féminine, avec une action favorisante des **œstrogènes** et une action protectrice des androgènes (TALAL 1993).
- * L'association avec un **gène HLA**, ici HLA-DR3.
- * Le rôle majeur des **lymphocytes T CD4 +**, dont on sait qu'ils ne peuvent reconnaître que des **peptides**, présentés par des molécules HLA de classe II.
- * L'expression aberrante des molécules HLA-DR sur les cellules épithéliales des glandes salivaires, rapportée par LINDAHL et coll. (1985) et confirmée par Fox et coll. (1986).
- * L'existence fréquente d'un **stress** déclenchant avant les poussées de GS (TALAL 1983).

Dès lors, on peut proposer pour le GS le mécanisme suivant :

- 1) **Hyperperméabilité intestinale** provoquée par certains aliments et/ou certaines bactéries.
- 2) Passage de **peptides bactériens et/ou alimentaires** qui vont s'accumuler dans les cellules épithéliales des glandes lacrymales et salivaires.
- 3) À la suite d'une sécrétion exagérée **d'interféron γ** , expression aberrante des molécules **HLA-DR** sur les cellules glandulaires.
- 4) La présentation des couples peptide + HLA-DR aux lymphocytes T auxiliaires déclenche une **réponse immune** qui détruit les cellules glandulaires.
- 5) Une **réponse inflammatoire** secondaire aboutit à une **fibrose progressive** qui complète la destruction des structures sécrétoires.

Une alternative à cette théorie est que l'immunisation provoquée par le peptide exogène aille attaquer par réaction croisée un **peptide endogène** exprimé sur les cellules des glandes exocrines. De toute façon, **le danger vient de l'intestin** et il est logique de modifier la manière de se nourrir des malades.

3. Résultats

Les GS ayant pratiqué le régime alimentaire hypotoxique pendant au moins un an sont **au nombre de 86**, se répartissant en 50 GS secondaires,

associés le plus souvent à une PR, parfois à une sclérodermie et 36 GS primitifs.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- * **26 succès francs**, avec amélioration de 70 à 100 %.
- * **48 succès partiels**, avec amélioration de 30 à 70 %.
- * **12 échecs**.

Les formes primitives répondent mieux à la diététique que les formes secondaires, mais la différence n'est pas très marquée.

Les résultats sont moins tranchés que dans la PR et dans la SPA, puisque les améliorations incomplètes sont les plus nombreuses. Pourtant la proportion de répondeurs au changement nutritionnel est sans doute aussi forte que dans la PR. Mais **éteindre le processus auto-immun ne suffit pas toujours. Encore faut-il que les glandes lacrymales et salivaires fonctionnent.**

En fait, **l'efficacité de la diététique dépend en grande partie de la gravité du GS.** Si l'on considère les formes modérées, les formes moyennes et les formes sévères, on constate que les succès sont plus fréquents dans les premières que dans les secondes, dans les secondes que dans les troisièmes.

Les répondeurs au régime sont rencontrés dans les mêmes proportions dans les trois catégories de GS, mais le bénéfice est différent. Dans une **forme mineure**, soit parce qu'elle est récente, soit parce qu'elle évolue lentement, l'extinction des réponses immunitaire et inflammatoire permet de récupérer toutes les régions des glandes lacrymales et salivaires qui n'ont pas encore été détruites. Les cellules glandulaires indemnes, n'étant plus agressées, vont sécréter suffisamment de larmes et de salive pour atténuer le syndrome sec.

Dans une **forme majeure**, soit parce qu'elle est ancienne, soit parce qu'elle a brûlé les étapes, les glandes sont presque complètement ou complètement fibrosées. La suppression du processus auto-immun arrive trop tard et le syndrome sec est définitif. Dans le GS, **il est donc très important d'essayer le régime de type originel le plus précocement possible.**

C. LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

1. Présentation de la maladie

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est **relativement rare**. Il frappe environ un individu sur 1 000, avec une nette prédominance féminine. Il débute le plus souvent chez l'adulte jeune. Il est corrélé aux gènes **HLA-DR3 et HLA-DR2**.

Les signes cliniques sont pour la plupart **inconstants et très polymorphes**. J'indiquerai ici les principaux symptômes, avec leur fréquence d'après MEYER (1994) :

* Les signes généraux (100 %) : fatigue, manque d'appétit, amaigrissement, fièvre.

* L'atteinte articulaire (90 %) : soit douleurs articulaires et musculaires, soit polyarthrite sans érosions osseuses sur les radiographies, à la différence de la PR.

* Les manifestations cutanées (71 %) : éruption locale du visage en forme d'ailes de papillon (56 %), sensibilité à la lumière solaire, lupus discoïde.

* L'atteinte rénale (50 %) qui est une glomérulonéphrite, d'intensité variable, allant de la protéinurie et l'hématurie microscopique jusqu'à l'insuffisance rénale chronique.

* L'atteinte neurologique (40 %) : soit convulsions, soit troubles psychiques, soit autre symptôme neurologique.

* Les troubles cardio-vasculaires : hypertension artérielle, péricardite (30 %), myocardite, endocardite, artérite.

* Les infections, favorisées par la diminution des leucocytes sanguins.

* L'anémie hémolytique, due à la destruction exagérée des globules rouges par des autoanticorps.

* Le purpura (hémorragies du tissu sous-cutané), dû à la destruction exagérée des plaquettes sanguines par des autoanticorps.

* La pleurésie.

Les **critères du diagnostic de LED** récemment mis au point par l'American College of Rheumatology (MARSHALL 2002) sont presque identiques à ceux énoncés par MEYER (1994). Il faut seulement ajouter les ulcérations buccales.

Les examens biologiques mettent en évidence une **VS accélérée** et surtout une **floraison extraordinaire d'autoanticorps** :

* Anticorps antinoyaux entiers (99 %), à titre élevé en immunofluorescence.

* **Anticorps anti-ADN natif (95 %), très spécifiques de la maladie lupique.** L'ADN natif est l'ADN à double brin, par opposition à l'ADN dénaturé, à simple brin.

* Anticorps anti désoxyribonucléoprotéines insolubles (80 %).

* Anticorps anti antigènes nucléaires solubles : Sm (30 %), RNP (25 %), SS-A (30 %), SS-B (10 %).

* Anticorps antiérythrocytes.

* Anticorps antilymphocytes froids.

* Anticorps antiplaquettes.

* Anticorps anti IgG (facteur rhumatoïde) (40 %).

* Anticorps antiphospholipides, favorisant les thromboses vasculaires.

* Complexes immuns circulants sur lesquels se fixent le complément, d'où la diminution des facteurs du complément C3 et C4 lors des poussées de LED.

* Cryoglobulines (63 %), anticorps qui précipitent à froid, expliquant le phénomène de Raynaud dont je parlerai plus longuement au chapitre de la sclérodermie.

Au total, **54 variétés d'autoanticorps** ont pu être observées dans le LED (AMITAL et SHOENFELD 1996).

L'évolution du LED est très variable selon les individus. Il existe des formes modérées et des formes sévères. Les principaux traitements sont **les corticoïdes et les immunosuppresseurs**. Ils ont amélioré le pronostic. La mortalité à 10 ans est passée de 50 % à 25 %. Les principales causes de décès sont les infections, l'insuffisance rénale, l'atteinte neurologique, l'atteinte cardiaque et les accidents médicamenteux.

2. Réflexions sur le mécanisme du LED

Le **LED** est une **maladie polyfactorielle** (MEYER 1994). En effet, la concordance n'atteint pas 100 % chez les jumeaux vrais, mais seulement 30 %. Son développement nécessite la réunion de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux. On constate **plusieurs points communs avec la PR** :

- * L'association avec HLA-DR (DR3 et DR2).
- * La nette prédominance féminine, avec un effet souvent aggravant de l'excès d'oestrogènes (grossesse, traitement par œstrogènes).
- * La fréquence du stress déclenchant.
- * L'intervention certaine de facteurs de l'environnement, dont l'identité reste à préciser : bactéries ? virus ? aliments ?

D'autres éléments sont particuliers au LED :

- * L'association fréquente avec un **déficit héréditaire de certains facteurs du système complément** : C2, C4, récepteur de C3b et C4b.
- * **Un déficit de la fonction suppressive des lymphocytes T.**

Le phénomène dominant dans le LED me paraît être l'**activation polyclonale des lymphocytes B**, responsable de la production d'un véritable bouquet d'autoanticorps. Si je recherche un agent causal d'origine intestinale, plutôt qu'un peptide xéno antigène déclenchant une réponse immunitaire monoclonale, je penche bien davantage pour une **protéine superantigène** provoquant une réponse immunitaire polyclonale, d'abord des **lymphocytes T** (ROZZO et coll. 1994), ensuite des **lymphocytes B** recrutés par les T. Cette propriété du superantigène a été analysée au chapitre 9. Ceci suggère que l'agent causal est à rechercher parmi les **bactéries intestinales**, principaux porteurs des superantigènes (MAC KAY 2001).

Le déficit en facteurs du complément, le déficit de la fonction suppressive des T, pourraient favoriser l'amplification de la réponse immunitaire polyclonale. **Parmi les nombreux autoanticorps sécrétés, certains s'avèrent pathogènes :**

- * **Soit par eux-mêmes** : anticorps antiérythrocytes, antilymphocytes et antiplaquettes, responsables respectivement de l'anémie hémolytique, de la lymphopénie et du purpura par manque de plaquettes.

- * **Soit en formant avec l'antigène cible des complexes immuns**, qui vont circuler dans le sang et se fixer dans certains tissus : glomérules rénaux, vaisseaux, peau, système nerveux central. Ceci explique les atteintes rénale, vasculaire, cutanée et neurologique.

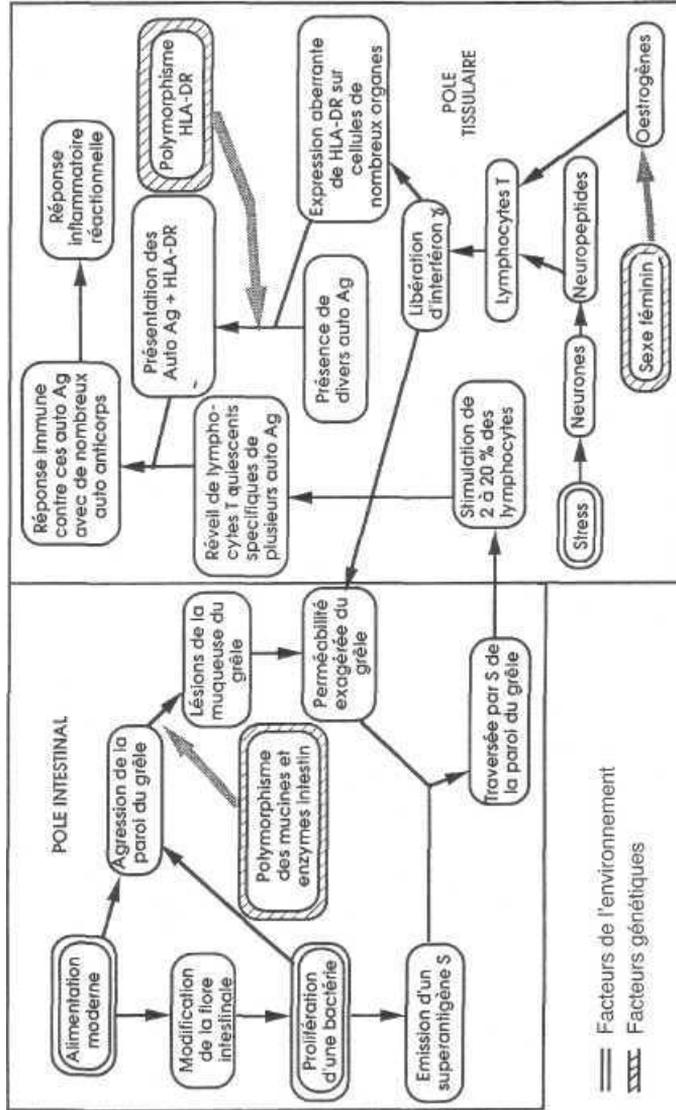
Quant aux anticorps anti ADN, dont le caractère pathogène est discuté, ils sont probablement induits, non par l'ADN du patient, mais par des **ADN bactériens** (PISETSKY 1996) (MARSHALL 2002).

Ma conception sur la pathogénie du LED est résumée sur la figure 36. L'alimentation moderne se trouvant au début de la chaîne des événements pathologiques paraît l'élément à corriger en priorité.

3. Les résultats

Le **régime de type originel** a été pratiqué pendant au moins un an chez **20 patients** souffrant de LED, soit 19 femmes et un homme. Les médicaments (corticoïdes et/ou hydroxychloroquine) ont été maintenus chez 11 sujets,

Figure 36 - UNE THÉORIE SUR LA PATHOGÉNIE DU LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX DISSÉMINÉ



à des doses plus faibles qu'avant régime et ont pu être supprimés chez les 9 autres.

La diététique a obtenu des bénéfices chez toutes les personnes traitées.

Ces bénéfices se sont traduits par des succès nets à 16 reprises, avec rémission clinique et nette atténuation des signes biologiques. Dans les 4 cas restants, le changement nutritionnel a exercé des effets favorables clairs sur l'état général, les douleurs articulaires et les manifestations cutanées. Mais certains facteurs ont limité son impact :

* Chez 3 femmes existait une atteinte rénale, avec protéinurie et hématurie microscopique qui a persisté. Chez une de ces malades, à la suite de deux grossesses dont on connaît l'action souvent néfaste sur le LED, s'est même développée une insuffisance rénale chronique, obligeant à recourir à l'hémodialyse.

* Chez une quatrième femme, qui ne pouvait malheureusement pas prendre de corticoïdes, ceux-ci étant mal supportés, s'est installé après sept mois de régime un neurolupus, complication cérébrale liée à des thromboses de petits vaisseaux, elles-mêmes dues à des autoanticorps antiphospholipides. Peu de temps après, une mauvaise chute provoquait un hématome intracrânien. Puis une infection nosocomiale venait aggraver la situation. La patiente se remet lentement de ses multiples avatars.

Parmi les beaux succès enregistrés, l'un d'entre eux particulièrement spectaculaire mérite d'être relaté.

Observation LED 1

Mme G... ne possède aucun antécédent personnel important. Son frère est porteur d'un lupus cutané. Le LED débute à l'âge de 33 ans. À la suite d'un **stress** (décès du père), s'installent une **fièvre**, une fatigue, un amaigrissement accompagnés de fréquents malaises. Quelques jours plus tard, apparaît une **éruption rouge de la peau du visage, en forme d'ailes de papillon**. Ce signe évocateur fait suspecter un diagnostic de LED, qui est confirmé par la **forte accélération de la VS** et la **présence d'anticorps antinoyaux entiers et anti ADN natif à titre élevé**. Les gènes **HLA-DR2** et **HLA-DR3** sont présents.

Le LED évolue par poussées entrecoupées de rémissions incomplètes. Au fil des ans, le tableau est **aggravé** par l'adjonction d'autres symptômes :

* Des **arthrites** touchant les doigts, les poignets, les coudes, les épaules, les chevilles, les genoux, douloureuses mais non déformantes.

* Une **sécheresse** buccale, nasale, cutanée et surtout oculaire, obligeant à employer des larmes artificielles.

* Une **péricardite** avec épanchement liquidien **récidivante**.

* Une **atteinte rénale**, avec un taux de créatinine sanguin élevé à 27 mg (normalement moins de 13 mg).

De **nombreux médicaments** ont été administrés : prednisolone, colchicine, indométacine, hydroxychloroquine. Ils n'ont pu empêcher **l'évolution assez catastrophique** du LED. De plus, les **corticoïdes** donnés au long cours ont engendré **plusieurs complications** : rétention d'eau, poids augmenté de 12 kilos, bosse de bison au niveau de la nuque, atrophie musculaire, fragilité vasculaire, hémorragie gastrique ayant laissé en séquelle une anémie avec un manque de fer.

Lorsque je rencontre Mme G..., le LED dure depuis 15 ans et le bilan est inquiétant, aussi bien sur le plan clinique que sur le plan biologique. Et pourtant **le régime hypotoxique va renverser de façon spectaculaire la situation.**

Après trois mois seulement de diététique, on constate :

* La disparition de l'éruption du visage.

* La disparition des arthrites.

* La nette amélioration du syndrome sec, qui ne nécessite plus les larmes artificielles.

* La disparition de la péricardite : plus de douleurs thoraciques, plus d'essoufflement, image radiographique normale du cœur.

* La disparition de la surcharge hydrique.

* Une perte de poids de 10 kilos.

* Une diminution de la créatininémie à 13 mg.

* Une normalisation du taux de fer sérique.

* Un abaissement de la VS à 12/26, et quelques semaines après à 6/14.

* L'absence des anticorps anti noyaux entiers et anti ADN natif.

L'état de santé serait parfait, s'il n'existait pas une myocardite, jusqu'alors masquée par la péricardite, et une ostéoporose, toutes deux liées à la corticothérapie.

Quant au LED lui-même, il est complètement éteint et les médicaments ont été supprimés. Neuf mois après le début du régime, de discrets signes de reprise du LED ont été décelés. Un interrogatoire serré a révélé que Mme G... ne faisait plus le régime parfaitement. Elle prenait **une biscotte** à son petit déjeuner. La suppression de ce produit céréaliier a restauré la rémission complète, mais cette fois la méthode nutritionnelle n'a pas suffi et il a fallu lui adjoindre **l'hydroxychloroquine**. Le recul est aujourd'hui de quatre ans.

Commentaires

1) **Quelle que soit l'ancienneté, quelle que soit la sévérité** d'une maladie auto-immune, on peut toujours espérer une action favorable de la diététique.

2) **Le changement nutritionnel n'est pleinement efficace que s'il est appliqué sans erreurs et sans entorses.** Une simple biscotte quotidienne compromet le résultat. Le régime doit donc être suivi pendant toute la vie sous peine de rechute. La rémission n'est pas la guérison.

D. SCLÉRODERMIE

1. Présentation de la maladie

Seule est considérée ici la **sclérodermie systémique (SD)**, maladie grave appartenant au groupe des connectivites (atteinte du tissu conjonctif) ou des collagénoses (atteinte du collagène), et non la sclérodermie localisée, purement dermatologique.

La SD est **relativement rare**, touchant environ un individu sur 4 000. Elle présente une nette prédominance féminine et débute généralement entre 20 et 50 ans. Elle offre une association modérée avec HLA-DR3 et HLA-DR5.

Les principaux signes cliniques sont les suivants (HÉRON et coll. 2000) :

* **Phénomène de Raynaud** qui consiste en accidents circulatoires déclenchés par le froid, avec blancheur, puis rougeur des doigts et parfois des orteils. Ce phénomène est dû à des altérations des capillaires, mises en évidence par la **capillaroscopie**.

* **Signes cutanés** prédominant aux mains et aux pieds, avec œdème, sclérose du derme provoquant un amincissement et une perte d'élasticité de la peau, télangiectasies (dilatations vasculaires) et calcifications sous-cutanées.

* **Signes articulaires**, avec polyarthralgies ou polyarthrite.

* **Signes musculaires**, avec amyotrophie au niveau des ceintures scapulaire et pelvienne.

* **Atteinte digestive**, surtout de l'œsophage avec dysphagie (difficulté du passage des aliments), parfois de l'estomac ou de l'intestin grêle.

* **Atteinte pulmonaire**, dominée par la fibrose qui peut évoluer progressivement vers l'insuffisance respiratoire.

* **Atteinte cardiaque**, avec péricardite ou myocardite.

* **Atteinte rénale**, pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale.

* Association fréquente à un GS ou à une autre maladie auto-immune.

Sur le plan biologique, l'accélération de la VS est inconstante. Les signes les plus évocateurs sont **certaines anticorps antinucléaires** dont trois sont spécifiques de la SD et mutuellement exclusifs (FABIEN et ROUSSET 2000) (MOUTHON et coll. 2002) :

* Anticorps anticentromères, associés aux formes limitées.

* Anticorps anti Scl 70, associés aux formes diffuses.

* Anticorps anti ARN polymérase 3, associées aux formes diffuses avec atteinte rénale.

Il est important en pratique de distinguer les **SD diffuses**, d'évolution rapidement extensive et tuant en 6 ans 70 % des malades, et les **SD limitées**, d'évolution plus lente avec une mortalité à 6 ans de 20 %. Ces SD limitées sont souvent appelées syndrome CREST : C = Calcinoses sous-cutanées, R = Raynaud, E = atteinte de l'œsophage, S = Sclérodactylie, T = Télangiectasies.

Les médicaments n'ont guère d'effet sur cette redoutable connectivité. Les plus utilisés sont la D pénicillamine, le méthotrexate, la colchicine et les vasodilatateurs. Les causes majeures de décès sont l'insuffisance rénale et l'insuffisance respiratoire.

2. Réflexions sur le mécanisme de la SD

La SD est considérée comme auto-immune et d'origine mystérieuse. Cependant certaines données sont connues et ont été bien exposées par KAHAN et MENKES (1995) :

1) L'association modérée avec HLA-DR3 et HLA-DR5.

2) La nette prédominance féminine, suggérant un rôle favorisant des œstrogènes.

3) La possibilité du stress déclenchant initial, suggérant une intervention de l'interféron γ .

4) **Les lésions des cellules endothéliales des petits vaisseaux** (artérielles et capillaires), qui sont **constantes, importantes et précoces**.

5) **L'existence d'une réponse immunitaire et inflammatoire nette** (WHITE 1996), avec un infiltrat périvasculaire précoce dans lequel :

* Les **lymphocytes T** jouent un rôle majeur, par leur apparition rapide et leur grand nombre.

* Les **lymphocytes B** participent en sécrétant divers **autoanticorps**, les uns antinucléaires (décrits plus haut), les autres anti-cellules endothéliales. Ces derniers, trouvés chez environ 50 % des patients, sont probablement pathogènes (YOUINOUE et coll. 1999).

* D'autres cellules sont présentes dans F infiltrat : cellules NK, macrophages, neutrophiles, éosinophiles, basophiles, mastocytes. Elles contribuent à la réaction inflammatoire.

6) **La production exagérée de collagène de type I et de type III par certains fibroblastes.** Parmi les diverses populations de fibroblastes, celles qui fabriquent ces deux variétés de collagène sont sélectivement activées. **Cette activation est déterminée par des facteurs solubles**, puisque le sérum des malades est capable de stimuler les fibroblastes de sujets normaux.

7) **L'accumulation du collagène** dans le derme, le tissu sous-cutané et les différents viscères **conduit à la fibrose et à la sclérose**, expliquant la plupart des manifestations cliniques de la SD.

Ces notions sont-elles compatibles avec le rôle causal d'un peptide bactérien ou alimentaire, d'origine intestinale ? À mon avis oui, et je propose la conception suivante pour la pathogénie de la SD :

1) Action nocive de l'alimentation moderne, induisant la présence en forte quantité d'un peptide dangereux dans l'intestin et une hyperperméabilité du grêle.

2) Traversée de la barrière intestinale par ce peptide qui passe dans la circulation sanguine.

3) **Tropisme de ce peptide pour les cellules endothéliales vasculaires** où il va s'accumuler.

4) Sous l'influence des œstrogènes ou d'un stress, sécrétion par les lymphocytes T d'interféron γ au voisinage des cellules endothéliales.

5) Nette augmentation de l'expression des molécules HLA-DR sur ces cellules endothéliales et présentation par ces molécules HLA-DR du peptide causal aux lymphocytes TA.

6) **Réponse immunitaire contre le peptide provoquant des lésions des cellules endothéliales, suivie d'une réponse inflammatoire.** L'atteinte des petits vaisseaux se traduit par un phénomène de Raynaud et un œdème souvent inauguraux de la SD.

7) Libération au cours de la réaction immunitaire ou inflammatoire d'un facteur soluble qui va stimuler électivement certains fibroblastes. Certains auteurs ont évoqué l'action de cytokines, comme l'IL-1 et l'interféron γ . Personnellement, l'activation spécifique de certains fibroblastes m'avait plutôt orienté vers un anticorps. Il existe en effet des **anticorps stimulants**, comme nous le verrons au chapitre du Basedow. J'avais proposé en 2000, dans la 4^e édition de cet ouvrage, **la responsabilité d'un anticorps dirigé contre un antigène bactérien ou alimentaire et capable de se fixer sur un récepteur membranaire de certains fibroblastes**, pourvu que ce récep-

teur présente des homologies de structure avec l'antigène venu de l'environnement. L'occupation du récepteur déclencherait alors **un signal activant le fibroblaste**. L'existence de tels anticorps vient d'être démontrée récemment par RONDA et coll. (2002) et CHIZZOLINI et coll (2002).

8) **Production excessive de collagène I et III** par les fibroblastes, avec accumulation dans la peau et les viscères.

9) **Fibrose et sclérose des tissus** aboutissant aux symptômes cutanés et viscéraux de la SD.

Cette théorie est illustrée par la figure 37. Seules sont démontrées une partie de l'étape 1 et les étapes 6, 7, 8 et 9. Mais les autres étapes paraissent logiques, car il est évident que les affections auto-immunes doivent avoir des points communs. Les stades 1, 2, 3, 4, et 5 se retrouvent dans la PR.

3. Les résultats

Le régime d'exclusion a été mis en oeuvre dans 14 SD dont 10 du type limité et 4 du type diffus, l'une avec une atteinte digestive prédominant au niveau de l'oesophage, l'autre avec une péricardite et une fibrose pulmonaire partielle, les deux dernières associant des localisations digestives et pulmonaires. La diététique a été appliquée pendant 10 ans pour le cas le plus ancien et pendant un an pour le cas le plus récent.

La maladie de Raynaud et les télangiectasies ne sont pas modifiées, ce qui suggère que les lésions des petits vaisseaux des doigts sont définitives. La sclérodactylie ne s'améliore que partiellement. Par contre, le changement nutritionnel a toujours été remarquablement efficace sur les douleurs articulaires et sur les atteintes viscérales, avec disparition de la dysphagie, nette diminution de l'épanchement péricardique et blocage de la fibrose pulmonaire qui cesse de s'étendre.

Cependant, chez une patiente qui avait bénéficié du changement nutritionnel pendant plusieurs années, la SD est redevenue évolutive et s'aggrave progressivement. On peut parler d'un **phénomène d'échappement au régime**.

Enfin chez une 15^e malade, le régime originel n'a pu être appliqué en raison de l'importance des lésions oesophagiennes qui interdisaient la prise de nombreux aliments. Ceci souligne l'importance de mettre en oeuvre la diététique, **le plus précocement possible**.

En somme, **le régime peut éteindre la SD, mais ne peut corriger certaines altérations vasculaires définitives**.

E. AUTRES CONNECTIVITES

Le régime hypotoxique a été essayé avec **des fortunes diverses** dans seize autres connectivites. Les résultats enregistrés sont présentés sur le tableau XIV. Je sélectionnerai trois de ces observations.

Observation CONN. 4

L'enfant L.. est âgé de 4 ans, lorsqu'il vient me consulter en août 1994 pour une **dermatomyosite** (DM) évoluant depuis deux ans. Le diagnostic difficile a été porté au bout de six mois, grâce au tableau suivant :

Figure 37 - UNE THÉORIE SUR LA PATHOGÉNIE DE LA SCLÉRODERMIE

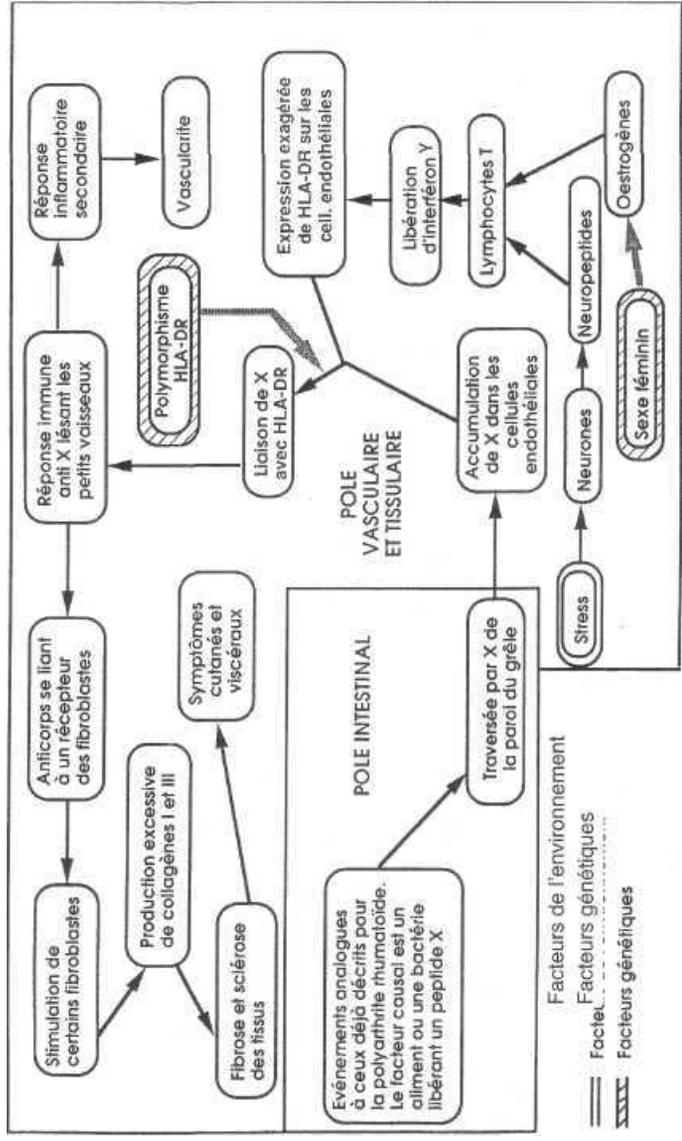


Tableau XIV - **RÉSULTATS DU RÉGIME ANCESTRAL
DANS DIVERSES CONNECTIVITES**

Maladies	Succès	Améliorations nettes	Améliorations à 50 %	Échecs
Pseudo LED *	1			1
Lupus cutané	1		2	2
Connectivite mixte		2		1
Dermatomyosite		3		
Polymyosite		2		1
Fasciite de Shulman		1		
Polychondrite atrophiante	1			

* Affection proche du LED, mais où l'absence de certains critères, en particulier les anticorps anti-ADN natif empêchent d'affirmer le diagnostic de LED.

* Erythème liliacé (de couleur lilas) au niveau des paupières et des articulations des doigts.

* Douleurs musculaires spontanées et à la pression, diffuses mais prédominant aux ceintures scapulaire et pelvienne.

* Raideurs musculaires.

* Altération de l'état général, avec une fatigue marquée.

* Accès de fièvre à 39 °C.

* Léger syndrome de Raynaud avec des anomalies typiques de la capillaroscopie.

* Ulcérations profondes à la face interne des bras.

* VS modérément accélérée à 15/30.

* Leucocytose modérée avec 14 100 globules blancs.

* Augmentation franche du taux des enzymes musculaires circulantes : l'aldolase a doublé et la créatinine phosphokinase (CPK) a triplé.

* Anomalies évocatrices à F électromyogramme.

* Lésions caractéristiques des muscles révélées par l'examen histologique d'un fragment biopsié.

Le traitement a consisté en **corticoïdes**, administrés à fortes doses d'abord, puis à doses lentement régressives ensuite. Ces médicaments ont obtenu la rémission, mais dès que les corticoïdes étaient abaissés au-dessous d'un certain seuil, la DM rechutait.

Le régime de type originel a été instauré et a fait régresser les signes cliniques et biologiques en quelques semaines. Les corticoïdes, progressivement diminués, ont pu être arrêtés au bout de dix mois. Deux ans après le sevrage des corticoïdes, la **rémission** se maintient. Aucune manifestation cutanée ou musculaire n'a été observée. Le taux des enzymes musculaires reste normal. L'enfant a grandi et grossi normalement.

Une complication est cependant survenue, qui occupe le devant de la scène depuis 1995 : la formation de **calcifications des parties molles**. Les premières ont été favorisées par une fracture du fémur et une fracture de l'humérus et se sont développées dans les régions traumatisées. Mais d'autres calcifications sont apparues ensuite, dans d'autres zones, qui, par leur importance, étaient gênantes pour le jeune patient. À l'heure actuelle, spontanément ou sous l'effet d'un médicament, l'étidronate, les calcifications persistent, mais sont devenues moins handicapantes. Le mécanisme précis de ce phénomène est inconnu.

Je n'ai pas eu de nouvelles de ce jeune garçon depuis 1997.

Commentaires

1) La dermatomyosite est une maladie grave, souvent mortelle. Je considère donc ce cas comme un **excellent succès du régime ancestral**.

2) L'action bénéfique du changement nutritionnel est démontrée par le comportement du petit malade vis-à-vis des corticoïdes. Tant qu'il a mangé « comme tout le monde », il a été impossible d'arrêter ces médicaments sans provoquer une rechute. Lorsqu'il a adopté le régime hypotoxique, le **sevrage des corticoïdes** a été réalisé sans problème.

Observation CONN. 10

M. B..., âgé de 66 ans, ne possède aucun antécédent pathologique important. Très sportif, il joue souvent au tennis. Huit jours après une compétition apparaissent :

* Une infiltration de la peau et des muscles, avec douleur légère, gonflement et durcissement, au niveau du mollet droit, de la cheville droite et du bras droit.

* Des placards cutanés au-dessus du genou droit, au bassin et autour de la ceinture.

* Une cicatrisation difficile au niveau des doigts, mais pas de sclérodactylie.

* Une altération modérée de l'état général avec une fatigue, un manque d'appétit et un amaigrissement de 8 kilos.

Les examens sanguins mettent en évidence une VS nettement accélérée à 60, une CRP très élevée à 171 et une forte augmentation du taux d'éosinophiles qui forment 40 % des leucocytes.

Un excellent médecin de Montpellier suspecte une **fasciite de Shulman** ou **fasciite à éosinophiles**. Cette maladie ressemble à une sclérodermie aiguë et serait provoquée par des complexes immuns circulants. Effectivement la biopsie d'un tissu atteint confirme ce diagnostic.

Le patient, ne tolérant par l'hydroxychloroquine, est traité par les **corticoïdes**, avec une posologie initiale de 80 mg par jour et une dégression lente. Quand M. B... vient me consulter, un an plus tard, en avril 1996, il est amélioré cliniquement à 80 % et prend encore 15 mg de corticoïdes.

Le régime de type ancestral est fort bien suivi. La souplesse cutanée et musculaire est progressivement récupérée, les placards deviennent presque invisibles. Les corticoïdes sont lentement abaissés et arrêtés au bout de 10 mois. La VS est égale à 7 et la CRP à 7. Il persiste encore 11 % d'éosinophiles.

Commentaires

1) **S'il est évident que ce malade a été nettement amélioré par la corticothérapie, on peut estimer que la diététique a également été utile.** Elle a complété la rémission et permis la suppression du traitement hormonal, dangereux à long terme.

2) La rémission n'est pas parfaite, puisqu'il subsiste une **hyperéosinophilie**, indiquant que le processus pathologique est toujours présent, même s'il est bien tenu en respect par une nutrition correcte.

Observation CONN. 24

M. V..., âgé de 57 ans, n'a jamais eu de maladie grave, lorsque s'installe brutalement en août 2000 une **polyarthrite** sévère, touchant la plupart des articulations des membres, ne cédant qu'à de fortes doses de corticoïdes et récidivant dès que la posologie de ces médicaments est abaissée à 40 mg.

Deux mois plus tard, survient une **chondrite**, c'est-à-dire une inflammation des cartilages, localisée aux oreilles et au nez. Et peu après une **épisclérite**, c'est-à-dire une inflammation du tissu qui entoure la sclérotique, tunique la plus externe de l'œil. Enfin les examens biologiques mettent en évidence une augmentation modérée du taux de créatinine dans le sang, indiquant un début de **glomérulonéphrite**.

On pose à juste titre le diagnostic de **polychondrite atrophiante** (PCA) et l'on prescrit de la Disulone, en plus des corticoïdes. Ces traitements n'empêchent pas une poussée franche de la maladie en janvier 2002.

Le patient applique de façon correcte **ma méthode nutritionnelle** à partir de juin 2002. Deux mois et demi plus tard, **l'amélioration est manifeste** :

* La polyarthrite a presque disparu, se limitant à une atteinte modérée des chevilles.

* La chondrite et l'épisclérite ont complètement régressé.

* La créatininémie s'est normalisée.

* La posologie du Cortancyl a été abaissée de 40 mg à 15 mg et celle de la Disulone de 3 comprimés à 1 comprimé.

On peut donc espérer une évolution très favorable et la suppression progressive de tous les médicaments.

Commentaires

1) La PCA est une affection rare, mais non exceptionnelle. Le signe majeur est la **chondrite**, qui peut toucher le nez, les oreilles, le larynx, la trachée et les bronches. Les **autres manifestations fréquentes** sont (PAPO et coll. 1993) (PERDU 2001)

* L'atteinte polyarticulaire (73 %).

* L'inflammation oculaire (65 %).

* La surdité et/ou les vertiges (42 %).

* La fièvre lors des poussées (40 %).

* Les signes cardiovasculaires (38 %).

De façon plus inconstante, on rencontre des manifestations cutanées, une glomérulonéphrite, des localisations pulmonaires, digestives, ganglionnaires, des chutes de cheveux. Sur le **plan biologique**, les signes les plus fidèles sont l'élévation de la VS et de la CRP, la leucocytose et l'anémie.

En plus des **inconvénients esthétiques** (nez, oreilles), la PCA fait parfois courir de graves dangers. **Elle peut être mortelle**, soit par effondrement des cartilages laryngés et trachéaux, soit par une complication cardiovasculaires.

2) Un **mécanisme auto-immun** de la PCA est fort probable. Les **corticoïdes** constituent le traitement classique, les autres médicaments étant les AINS, la colchicine et les immunosuppresseurs (TRENTHAM et LE 1998). Leurs effets restent limités, car ils ne s'attaquent pas à la cause.

Si l'on retient l'hypothèse d'un **peptide causal venu de l'environnement**, bactérien ou alimentaire, ayant traversé une barrière intestinale trop perméable pour entrer dans la circulation sanguine, on déduit que le **régime alimentaire hypotoxique** pourrait bien constituer le traitement de choix. L'observation que je viens de rapporter milite dans ce sens, même si d'autres cas sont nécessaires pour confirmer ce succès.

LA MALADIE DE BASEDOW

« Nous ne sommes pas adaptés génétiquement aux aliments introduits dans notre nourriture au cours des dernières 10 000 années. »

Docteur Michaël ROSENBAUM.

A. PRESENTATION DE LA MALADIE

Données étiologiques

La maladie de Basedow est **assez répandue**, avec une fréquence d'environ 1 % dans la population française. Elle frappe **quatre femmes pour un homme** et principalement des **adultes jeunes**. Elle offre une association modérée avec **HLA-DR3**. D'origine inconnue, elle est considérée comme auto-immune.

Signes cliniques

Déclenché très souvent par un stress (KUNG 1993), parfois par une virose, le Basedow est aisément suspecté par sa riche symptomatologie clinique, réunissant des signes de thyrotoxicose et des signes oculaires :

1) Signes de thyrotoxicose

Ils sont la conséquence de la production exagérée d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie) :

- * **Tachycardie** (accélération du rythme cardiaque).
- * **Amaigrissement**, contrastant avec un appétit conservé.
- * **Thermophobie** (impression d'avoir trop chaud).
- * Polydipsie (besoin exagéré de boire).
- * **Diminution de la force musculaire**.
- * Tremblement.
- * **Nervosisme** et parfois troubles caractériels.
- * Goitre inconstant.

2) Manifestations oculaires

Elles restent mineures dans la majorité des cas, se limitant à un **éclat du regard** et à un léger inconfort oculaire.

Elles sont importantes dans 25 % des cas et ont été fort bien décrites par GLADSTONE (1998) :

* **Inconfort oculaire** net avec sécheresse, brûlures, irritation, larmoie-ment, impression de corps étranger et photophobie (crainte de la lumière).

* **Exophtalmie** (saillie des yeux), le plus souvent bilatérale, dont on peut mesurer l'importance grâce à l'imagerie médicale.

* **Rétraction des paupières**, surtout les supérieures, avec souvent impossibilité de fermer les yeux.

* **Diplopie** (vue double).

* **Altération des fonctions du nerf optique**, pouvant entraîner une baisse de l'acuité visuelle, une perte de la vision des couleurs et une atteinte de la papille.

* **Cédème et inflammation des tissus mous** (muscles, graisse) rétro et périorbitaires.

Ces divers troubles ont un retentissement, d'une part sur l'esthétique, d'autre part sur la psychologie des patients.

Il n'y a pas obligatoirement parallélisme entre l'intensité de la thyrotoxicose et celles des signes oculaires. Les deux variétés de symptômes sont en partie indépendantes.

Examens complémentaires

Ils permettent de confirmer le diagnostic de Basedow :

* La **scintigraphie de la glande thyroïde** montre une fixation nettement augmentée et homogène du traceur radioactif.

* Plusieurs autoanticorps sont fréquemment détectés : anticorps antimicrosomes, anticorps antithyroglobuline, anticorps antirécepteur de la TSH.

* Le taux d'hormones thyroïdiennes **T3 et T4 est très élevé**.

* Le taux de la **TSH**, hormone hypophysaire qui stimule normalement la thyroïde, est **très abaissé**.

Évolution et traitement

L'évolution spontanée du Basedow est souvent fâcheuse, aboutissant à la cachexie. **Les traitements modernes ont grandement amélioré ce pronostic**. On dispose aujourd'hui des antithyroïdiens de synthèse qui s'opposent à l'hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes, des *b* bloquants qui luttent contre les manifestations cardio-vasculaires, de l'iode radioactif et de la chirurgie qui détruisent la glande thyroïde.

Cependant ces thérapeutiques ne sont pas totalement satisfaisantes. Les **antithyroïdiens de synthèse**, même administrés longuement, n'empêchent pas la récurrence du Basedow : plus de la moitié des cas dans les trois ans. La suppression du corps thyroïde entraîne une insuffisance thyroïdienne, obligeant à un traitement substitutif par les hormones, pas toujours facile à équilibrer.

Enfin et surtout, si les traitements classiques parviennent fort bien à juguler la thyrotoxicose, ils sont **peu satisfaisants sur les manifestations oculaires sévères** qui résistent souvent aux fortes doses de corticoïdes, à la radiothérapie locale et à la décompression orbitaire (BARTANELA et coll. 2000).

B. UNE HYPOTHÈSE SUR LA PATHOGÉNIE DU BASEDOW

Après avoir passé en revue les diverses données actuellement connues, je proposerai une théorie compatible avec l'ensemble de ces faits.

Les points communs entre Basedow et PR

On en relève plusieurs :

1) **Le caractère polyfactoriel**, puisque la concordance chez les jumeaux vrais est estimée à 22 % pour BRIX et coll. (1998) :

* 22 % est supérieur à 1 %, fréquence du Basedow dans la population, ce qui indique l'intervention de **facteurs génétiques**.

* 22 % est inférieur à 100 %, ce qui démontre la participation de **facteurs environnementaux**.

2) **La prédominance féminine**.

3) L'association avec les gènes **HLA-DR**.

4) **L'expression aberrante des molécules HLA-DR** sur l'organe cible de la réaction auto-immune. BOTTAZZO et coll. (1983) ont mis en évidence une forte expression des molécules HLA-DR sur les cellules épithéliales thyroïdiennes au cours du Basedow.

5) Le rôle de **l'interféron γ** dans l'apparition des molécules HLA-DR sur les thyrocytes. HAMILTON et coll. (1991), en étudiant des biopsies de tissu glandulaire, ont observé qu'au voisinage immédiat des thyrocytes exprimant HLA-DR se trouvaient des lymphocytes T contenant de l'interféron γ .

6) La fréquence du **stress déclenchant**, constaté dans plus de 90 % des cas pour le Basedow selon ROSCH (1993). Plus rarement, il peut s'agir d'une virose.

Le caractère particulier du Basedow

Chez l'individu normal, la production des hormones thyroïdiennes par les thyrocytes est stimulée par une hormone sécrétée par l'hypophyse, la TSH (Thyroid Stimulating Hormone). La TSH se fixe sur un récepteur porté par la membrane des thyrocytes.

Chez le Basedowien, **bien que la sécrétion de TSH soit très abaissée ou nulle, les thyrocytes sont excessivement activés**. Ceci est dû à **un anticorps dirigé contre le récepteur de la TSH**. La fixation de cet anticorps sur sa cible déclenche un signal qui active le thyrocyte, comme le faisait la TSH. Alors que les anticorps sont généralement destructeurs, parfois bloquants, **cet anticorps est stimulant**.

VAN ARSDEL (1993) considère que l'anticorps anti récepteur de la TSH a un rôle déterminant dans l'hyperthyroïdie, alors que les autres autoanticorps sont secondaires ou témoins. Ce point de vue me paraît justifié, et ceci pour deux raisons.

1) Ces anticorps stimulants sont détectés chez 95 % **des patients** et sont **très spécifiques** du Basedow (PEDERSEN et coll. 2001).

2) Le récepteur de la TSH se présente au repos comme un **oligomère**. La fixation de la TSH induit la formation de **monomères**, déclenchant un signal activateur rapide et bref, permettant un fonctionnement normal du thyrocyte. La fixation de l'anticorps stimulant induit la formation de **dimères**, générant un signal activateur lent et prolongé, provoquant un

fonctionnement exagéré du thyrocyte, d'où hyperthyroïdie (DAVIES et coll. 2002).

Rôle de *Yersinia enterocolitica*

Yersinia enterocolitica, bactérie intestinale Gram négative, **pourrait être l'agent causal du Basedow**. LUO et coll. (1993), qui défendent cette thèse, s'appuient sur les arguments suivants :

1) Des anticorps anti *Yersinia enterocolitica* sont détectés chez la grande majorité des Basedowiens, avec une fréquence beaucoup plus forte que chez les témoins normaux.

2) Des anticorps produits par immunisation contre *Yersinia* se fixent sur le récepteur de la TSH.

3) Réciproquement, des anticorps produits par immunisation contre le récepteur de la TSH se fixent sur l'enveloppe de la bactérie.

Ceci suggère l'existence **d'une structure commune entre *Yersinia enterocolitica* et le récepteur de la TSH**. Effectivement, *Yersinia enterocolitica* porte sur son enveloppe une lipoprotéine contenant un épitope qui offre de fortes homologues avec le domaine extracellulaire du récepteur de la TSH. Aucune autre entérobactérie ne possède cette propriété (ZHANG et coll. 1996).

L'anticorps responsable de l'hyperthyroïdie serait un xénoanticorps anti *Yersinia* allant se lier par réaction croisée avec le récepteur de la TSH. Il n'est pas nécessaire que *Yersinia enterocolitica* franchisse la barrière intestinale. Un **peptide bactérien** suffit.

Schéma d'ensemble de la théorie

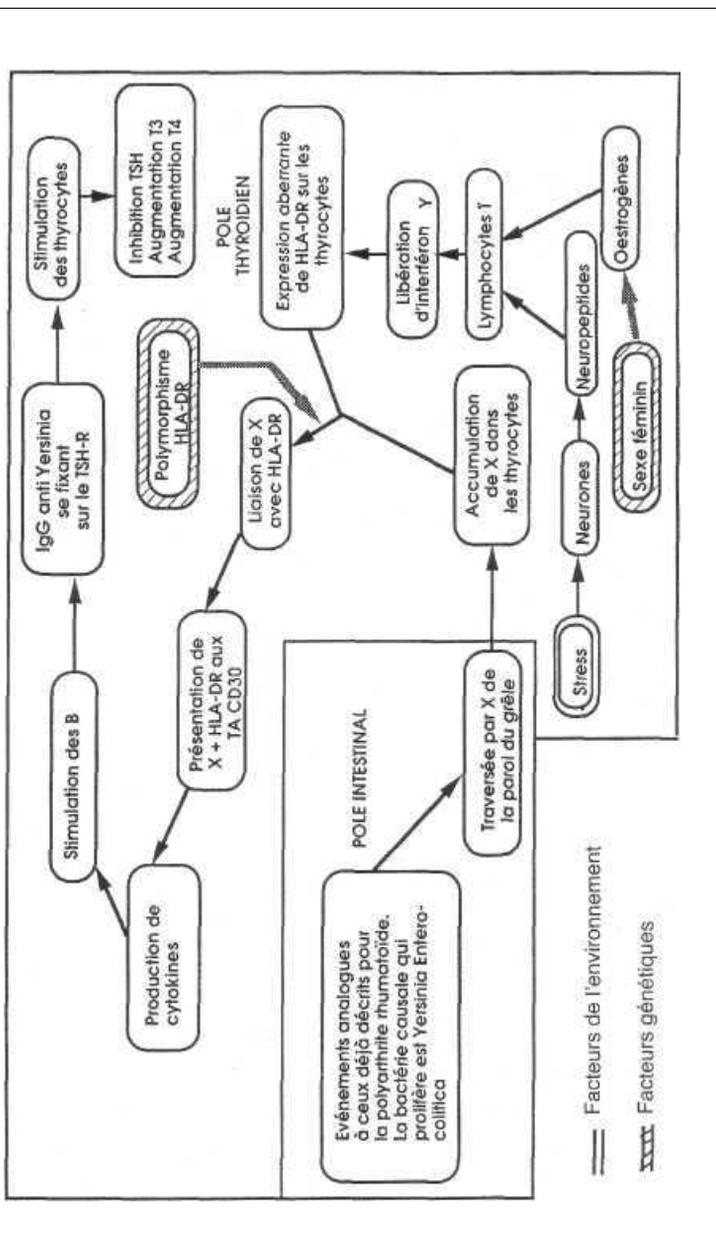
La figure 38 résume ma conception sur le mécanisme de la maladie de Basedow. Deux points méritent d'être commentés :

1) **Les thyrocytes sont-ils capables de présenter un peptide aux TA et d'activer ces TA**, comme l'ont soutenu BOTTAZZO et coll. (1983) ? La présentation du peptide est certes possible, puisque les thyrocytes expriment les molécules HLA de classe II. Mais l'activation demande classiquement un second signal, ordinairement déclenché par le contact entre CD80 ou CD86 sur la CPA et CD28 sur le TA. Or TANDON et coll. (1994) ont constaté que les thyrocytes n'exprimaient pas CD80 et CD86.

Cependant, VIOLA et LANZAVECCHIA (1996) ont montré que le premier signal suffit pour activer le TA, pourvu que le nombre de TCR sollicités soit supérieur à 8 000, alors que la conjonction du premier et du second signal est efficace à partir de 1500 TCR. Dès lors, il est concevable que des thyrocytes puissent activer des TA, à condition d'arborez de nombreux couples peptide + HLA classe II.

2) Bien que les TA aient un rôle évident dans le Basedow, objectivé par la présence d'infiltrats lymphocytaires dans la glande thyroïde et l'association avec HLA-DR3, **la réponse immunitaire pathologique ne se traduit pas par une destruction cellulaire**, comme dans beaucoup d'états auto-immuns, **mais par une stimulation des thyrocytes provoquée par un anticorps**. Les TA sont rarement destructeurs et les TC ne semblent pas activés, l'activation portant essentiellement sur les B. Ceci peut s'expliquer si les TA qui reconnaissent le peptide de *Yersinia* appartiennent à la

Figure 38 - UNE THÉORIE SUR LA PATHOGÉNIE DE LA MALADIE DE BASEDOW



population minoritaire exprimant le marqueur de surface CD30. De tels TA produisent beaucoup d'interféron γ et ont une forte action mobilisatrice sur les B (ALZONA et coll. 1994). Ils ont donc tout à fait le profil pour constituer un des rouages essentiels dans la genèse de Basedow.

Pathogénie des manifestations oculaires

Les signes ophtalmologiques sont observés le plus souvent dans le cadre d'une hyperthyroïdie, mais peuvent aussi accompagner une euthyroïdie (thyroïde normale) ou une hypothyroïdie (maladie de Hashimoto) (ZHANG et coll. 1996). **L'atteinte oculaire est donc, au moins en partie, indépendante de la thyrotoxicose.**

L'exophtalmie et les symptômes qui l'accompagnent sont dus à la **forte augmentation de volume du tissu adipeux rétroorbitaire**. Cette masse graisseuse pousse les yeux vers l'avant et peut même, dans les cas les plus graves, comprimer le nerf optique avec diplopie, voire risque de cécité.

L'hypertrophie du tissu adipeux paraît la **conséquence d'une réponse immunitaire et inflammatoire** (KAHALY et coll. 1994). On constate en effet la présence d'importants infiltrats de TCD4, TCD8, B et macrophages, toutes ces cellules étant activées et libérant de nombreuses cytokines dont l'interféron γ . Les fibroblastes rétroorbitaires expriment fortement les molécules HLA-DR et plusieurs molécules d'adhésion. Ces **fibroblastes activés** agissent de deux manières :

* D'une part, ils produisent en excès des **glycosaminoglycans** qui s'accumulent dans le tissu rétroorbitaire et qui, en raison de leur charge électrique, attirent et fixent de **grandes quantités d'eau** (BAHN et HEYFELDER 1993) (WIERSINGA et PRUMMEL 2001).

* D'autre part, ils se différencient en **adipocytes** dont le nombre augmente nettement (SORISKY et coll. 1996). Ces deux processus expliquent aisément l'accroissement du matelas graisseux du fond de l'orbite.

Cette **activité exagérée des fibroblastes** n'est que la conséquence finale d'une réponse immunitaire pathologique. La nature du processus qui déclenche cette réponse reste discutée. **Il pourrait s'agir de l'anticorps anti-récepteur de la TSH se liant au récepteur de la TSH exprimé par certains fibroblastes**. Deux arguments sont en faveur de cette thèse (DAVIES 1994) :

* Les anticorps anti-récepteur de la TSH sont plus fréquents et ont un titre plus élevé chez les sujets présentant à la fois une thyrotoxicose sévère et des signes oculaires majeurs (GERDING et coll. 2000).

* L'ARNm et la protéine correspondant au récepteur de la TSH ont été détectés sur les fibroblastes et les adipocytes rétroorbitaires (Mc GRÉGOR 1998) (WIERSINGA et PRUMMEL 2001)..

Finalement, une expression plus ou moins forte du récepteur de la TSH sur les thyrocytes ou les fibroblastes rétroorbitaires pourrait induire une prédominance de la thyrotoxicose ou des manifestations oculaires. Un antigène d'un poids moléculaire de 64 KD a été trouvé par plusieurs équipes, à la fois dans la thyroïde et dans la région périorbitaire (ZHANG 1996). Cet antigène fait-il partie du récepteur de la TSH ?

C. LES RÉSULTATS

Le régime de type originel a été essayé chez **huit malades** qui prenaient déjà des antithyroïdiens de synthèse. La rémission **de la thyrotoxicose** a été obtenue, sans qu'on puisse définir la part qui revient à la diététique. Il est cependant à noter que :

* **La rémission a été atteinte assez rapidement**, en quelques mois, et non en plusieurs années comme cela est souvent observé.

* Après l'arrêt des antithyroïdiens de synthèse, **aucune rechute** n'est survenue après un délai de deux ans à neuf ans pour ces huit malades.

Enfin une neuvième patiente, qui avait refusé catégoriquement les médicaments allopathiques, s'est traitée par **le seul régime alimentaire hypotoxique**. Elle a **progressivement guéri** en l'espace de 18 mois. Après ce laps de temps, les signes cliniques avaient disparu et les explorations thyroïdiennes s'étaient normalisées. Une telle attitude est possible dans un Basedow modéré, mais serait **dangereuse dans un Basedow sévère**. Pour redresser rapidement la situation, il faut faire appel aux antithyroïdiens de synthèse, le changement nutritionnel dont l'action est lentement progressive prenant ensuite le relais.

Le changement nutritionnel peut avoir un impact très bénéfique sur les manifestations oculaires. Ce fait important a été constaté chez **six patients** ayant une atteinte ophtalmique, modérée chez deux d'entre eux, majeure chez les quatre autres. L'observation qui va suivre en témoigne :

Observation BAS. 1

Mme C... ne présente pas d'antécédents pathologiques, qu'ils soient familiaux ou personnels. En février 1990, à l'âge de 52 ans, elle développe une **maladie de Basedow**. À la suite d'un stress apparaissent une fatigue, un amaigrissement rapide, une grande faiblesse musculaire, une thermophobie, un nervosisme et un éclat du regard. La forte élévation de T3 et T4, le net abaissement de la TSH confirment le diagnostic.

En juin 1990 est pratiquée une **ablation partielle chirurgicale de la glande thyroïde**. Cette intervention échoue, car quelques jours plus tard la symptomatologie initiale s'enrichit d'une tachycardie et d'une **exophtalmie accompagnée d'un cortège de troubles oculaires**. Un traitement par carbimazole, 40 mg par jour, et propranolol, 80 mg par jour, est mis en œuvre. Le premier médicament est un **antithyroïdien de synthèse**, le second est un **bêta bloquant**.

Cette thérapeutique fait progressivement **régresser les signes de thyrotoxicose** (asthénie, amaigrissement, faiblesse musculaire, sensibilité à la chaleur, tachycardie, nervosisme), avec une tendance à la normalisation de T3, T4 et TSH. **Par contre l'exophtalmie s'aggrave peu à peu**. Deux cures de **corticoïdes** entraînent une amélioration discrète, mais l'exophtalmie repart dès l'arrêt des médicaments.

On vient de proposer à Mme C... une **radiothérapie**, lorsqu'elle se rend à ma consultation, en septembre 1992, soit après deux ans et sept mois d'évolution. Son traitement comporte alors :

* Carbimazole : 10 mg par jour.

* Levothyroxine (hormone thyroïdienne) : 100 mg par jour.

- * Propanolol : 20 mg par jour.
- * Prednisolone (corticoïde) : 20 mg par jour.

L'association, surprenante pour le profane, d'un antithyroïdien et d'une hormone thyroïdienne reflète les difficultés éprouvées par les médecins pour équilibrer le fonctionnement du corps thyroïde.

Mon examen clinique confirme la **disparition des signes cliniques de thyrotoxicose**. Les taux de T3, T4 et TSH sont normaux. Par contre, les **manifestations oculaires sont au premier plan** :

- * Exophtalmie bilatérale nette.
- * Diplopie d'intensité variable selon les jours.
- * Rougeur des yeux et des paupières.
- * Photophobie.
- * Impression de sable dans les yeux.
- * Rétraction des paupières modérée.

Le **régime alimentaire** est prescrit et correctement appliqué, avec cependant trop de produits cuits. Pendant quatre mois, on ne relève aucun changement de la situation. Puis **les signes oculaires rétrocedent progressivement**. Au bout de six ans de régime, le bilan est le suivant :

- * **Exophtalmie** persistante, mais **nettement diminuée**, comme le démontre le scanner.
- * Diplopie presque disparue, ne survenant plus que de façon mineure en cas de grande fatigue.
- * Rougeur très atténuée.
- * Photophobie bien moindre.
- * Beaucoup moins de « sable » dans les yeux.
- * Disparition de la rétraction des paupières.
- * **Retour d'une acuité visuelle à 10/10**, autorisant la reprise de la conduite automobile.

Une lettre récente de Mme C... témoigne de cette évolution favorable. J'en citerai quelques extraits :

« Mon amélioration est spectaculaire. »

« Je ne souhaite qu'une chose, c'est que cela continue. Je reviens de si loin. »

« J'ai consulté le rhumatologue, l'endocrinologue, le radiologue, et à l'unanimité je vais bien. »

« Lorsque je pense aux souffrances que j'ai connues, c'est le jour et la nuit. »

La malade a diminué ses doses de médicaments : suppression du propanolol, réduction à 2,5 mg du carbimazole et à 5 mg de prednisolone. Seule la lévothyroxine est maintenue à 100 mg par jour. Je n'ai pas voulu interférer avec ces médicaments ordonnés par d'autres médecins, qui ont l'habitude de prescrire des traitements de longue durée dans le Basedow. À mon avis, l'efficacité du régime devrait conduire à la suppression de tout ou partie des autres traitements.

Commentaires

1) Cette observation prouve que le **changement nutritionnel peut avoir une influence très favorable sur les complications oculaires du**

Basedow. C'est ce que j'ai constaté chez chacun des six malades traités par ma méthode.

2) Les corticoïdes et les irradiations ont une efficacité inconstante et limitée sur l'exophtalmie et ne sont pas dépourvus de risques. Il est intéressant de savoir qu'un **régime alimentaire anodin, mais s'attaquant à la cause du mal**, peut remplacer ces traitements brutaux et purement symptomatiques.

3) Le grand bénéfice obtenu chez Mme C... par le régime hypotoxique **corrobore l'hypothèse du rôle essentiel d'un peptide bactérien** dans la constitution de la réponse immunitaire qui conduit à l'exophtalmie basedowienne.

SCLÉROSE EN PLAQUES

« L'aspect clinique de la maladie n'est qu'un élément, le plus superficiel et le plus récent, d'un dérèglement biologique beaucoup plus profond et beaucoup plus ancien. »

Professeur Henri SERRE.

« La plus belle des théories ne sert à rien si elle ne débouche pas sur des applications concrètes. »

Bruno COMBY.

A. PRESENTATION DE LA MALADIE

Données étiologiques

La sclérose en plaques (SEP) a une fréquence d'environ **1 pour 500 en France**. Elle touche trois femmes pour un homme. Elle débute presque toujours chez **l'adulte jeune**, avec une préférence pour la troisième décennie. Elle est associée de façon assez nette avec **HLA-DR15**. D'origine mystérieuse, elle est considérée comme auto-immune.

Lésions anatomiques

La SEP est caractérisée par la présence de lésions plus ou moins nombreuses, plus ou moins étendues, **disséminées dans diverses parties du système nerveux** : cerveau, formations optiques, tronc cérébral, cervelet et moelle épinière.

Ces lésions associent plusieurs éléments (AMOR et coll. 1997) (SEILHEAN2001):

* **Une réaction immunitaire et inflammatoire** avec un infiltrat péri-vasculaire de macrophages, de lymphocytes T essentiellement CD4 +, de lymphocytes B et de plasmocytes.

* **Une démyélinisation**, c'est-à-dire une disparition de la myéline, substance qui recouvre les axones (filaments émis par les neurones et transmettant l'influx nerveux).

* Des **altérations axonales** touchant une proportion plus ou moins grande d'axones, pouvant aller jusqu'à la cassure.

* **Une atteinte des neurones**, avec un dysfonctionnement de certains canaux ioniques (WAXMAN 2002) et parfois des morts neuronales.

Les lésions peuvent évoluer de deux façons :

* Favorablement, vers la **remyélinisation**. À partir de cellules précurseurs sont produits de nouveaux oligodendrocytes qui fabriquent de la myéline. Le pourcentage d'axones et de neurones abîmés est faible. Cette réparation coïncide avec une rémission clinique.

* Défavorablement, vers la fibrose aboutissant à la formation de **plaques de sclérose**. Soit que les oligodendrocytes soient en nombre insuffisant, soit que les astrocytes activés produisent du tissu fibreux, soit que trop de neurones aient été détruits, soit surtout que les axones blessés aient perdu leur réceptivité pour la myéline (CHANG et coll. 2002). Cette non réparation se traduit sur le plan clinique par la persistance de séquelles neurologiques.

Signes cliniques

Souvent déclenchée par un **stress**, la SEP se traduit par des **symptômes très variables, selon la région du système nerveux qui est atteinte**. Les principaux signes sont les suivants :

* **Troubles moteurs**, avec un déficit moteur plus ou moins net, une exagération des réflexes ostéotendineux, une abolition des réflexes cutanéomuqueux, un signe de Babinski (extension du gros orteil lorsqu'on gratte le bord externe de la plante du pied).

* **Troubles sensitifs** : essentiellement paresthésies, avec impression de fourmillements, de picotements, de brûlures, mais d'autres anomalies sont possibles. Toutes les formes de la sensibilité (toucher, douleur, température, sens de position, sens de vibration) peuvent être diminuées ou supprimées, isolément ou conjointement.

* **Troubles visuels** : baisse de l'acuité visuelle ou même cécité temporaire, par atteinte du nerf optique. Celui-ci peut être touché au niveau de la partie centrale de la rétine (papillite) ou plus en amont (névrite rétrobulbaire).

* **Atteinte cérébelleuse** : tremblement intentionnel (apparaissant aux mouvements volontaires), troubles de la marche, troubles de la parole.

* **Atteinte vestibulaire** : troubles de l'équilibre, vertiges et nystagmus (tremblement involontaire et inconscient des globes oculaires).

* **Atteinte de nerfs crâniens** : oculomoteurs, entraînant une diplopie (vue double) ou une paralysie de certains mouvements, trijumeau, facial.

* **Troubles sphinctériens**, avec un contrôle plus ou moins perturbé de la vessie et du rectum.

* **Troubles intellectuels** (MONTREUIL et DEROUESNE 1991) avec des perturbations cognitives (raisonnement, mémoire) et/ou affectives (humeur, émotions)

* **Décharges électriques spontanées** (COMPTSON et COLES 2002) au niveau des yeux sous forme de phosphènes (points brillants) ou de la moelle épinière (signe de Lhermitte).

* **Douleurs** dans certains muscles

* **Fatigue**, souvent présente et parfois importante (COMPTSON et COLES 2002).

Examens complémentaires

1) La **ponction lombaire** montre que le liquide céphalorachidien contient un **excès d'immunoglobulines, qui ont une distribution oligoclonale** (elles ont été élaborées par un petit nombre de clones lymphocytaires).

2) **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)** révèle des **zones d'hypersignaux**, de dimensions variables, **disséminées au sein de la substance blanche** du système nerveux central.

3) **Les potentiels évoqués (PEV)** consistent à étudier la **réponse électrique** de certaines zones du cerveau à une **stimulation sensorielle provoquée** : visuelle, auditive ou sensitive. Des électrodes vont enregistrer des ondes caractéristiques. Des anomalies dans l'aspect de ces ondes et un retard dans leur délai d'apparition détecte une atteinte des voies sensorielles. Les **PEV visuels** sont les plus utiles.

Difficultés du diagnostic

L'affirmation d'une SEP repose sur la mise en évidence d'une **dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace** (LUBETZKI 2002).

Autrefois la clinique ne permettait qu'un diagnostic tardif. Il fallait attendre au moins deux poussées touchant des régions différentes du système nerveux.

Aujourd'hui, le diagnostic est souvent possible précocement, dès la première poussée, car **l'IRM** objective souvent la dissémination spatiale et temporelle (LUBETZKI 2002). En cas de doute, l'étude du liquide céphalorachidien et des PEV visuels est utile.

Cependant la SEP n'est pas la seule affection qui entraîne des foyers multiples de démyélinisation. Ceux-ci sont aussi observés dans les localisations cérébrales du Gougerot-Sjögren, du lupus érythémateux disséminé, du Behçet, de la sarcoïdose et du syndrome des antiphospholipides (PELLETIER et ALI-CHERIF 2000). Le diagnostic différentiel est parfois délicat.

Evolution et traitement

L'évolution spontanée est extrêmement variable d'un malade à un autre. Certains ont une seule poussée totalement régressive, sans récurrence, d'autres s'aggravent rapidement et meurent en quelques années, avec tous les intermédiaires entre ces deux extrêmes. Deux modes d'évolution sont observés :

* **80 % des SEP procèdent par poussées entrecoupées de régressions** plus ou moins complètes. La récupération totale est possible au début, puis, au fil des poussées, des séquelles de plus en plus importantes persistent.

* **20 % des SEP évoluent progressivement, d'un seul tenant.** Au fil des ans, une proportion de plus en plus forte de formes avec « poussées/rémissions » prennent une allure continue.

Le traitement des poussées de SEP s'appuie sur les **corticoïdes**. Le traitement de fond (BERGER et RUMBACH 1999) fait appel aux immunosuppresseurs (Azathioprine, Cyclophosphamide, Méthotrexate, Mitoxantrone) ou aux immunoglobulines intraveineuses. Au cours des dernières années, deux traitements ont apporté un certain progrès (CONFAVREUX et coll. 1999) :

* **Le copolymère 1 ou glatiramer acétate**, qui est un mélange de tétra-peptides supposé reproduire certaines séquences antigéniques de la myéline.

Il agirait en servant de leurre aux lymphocytes spécifiques de la myéline. Il se lierait aux molécules HLA-DR, empêchant celles-ci de recevoir les peptides antigéniques (FRIDKIS-HARELI et coll. 1999).

* **L'interféron b** dont l'effet favorable a été démontré dans les deux variétés de SEP : celles qui évoluent par poussées et celles qui sont lentement progressives.

Toutefois l'efficacité de ces diverses médications reste limitée.

B. UNE HYPOTHESE SUR LA PATHOGENIE DE LA SEP

Les manifestations cliniques de la SEP traduisent une **mauvaise conduction de l'influx nerveux** par une proportion trop grande d'axones. Cette anomalie est due à la conjonction de trois facteurs :

* La **disparition du manchon de myéline** qui recouvre l'axone, à la manière d'un isolant autour d'un fil électrique.

* **Les lésions axonales** plus ou moins marquées, avec au maximum la rupture.

* **Les lésions neuronales**, allant du dysfonctionnement des canaux ioniques à la mort cellulaire.

Pour élucider la pathogénie de la SEP, il faut comprendre par quels processus se constituent ces diverses altérations destructrices. Une réflexion, s'appuyant sur les données scientifiques actuellement connues, permet de proposer les éléments suivants :

1) La SEP est la conséquence d'une **réponse immunitaire et inflammatoire dirigée contre certaines structures du système nerveux**. L'abondance de lymphocytes TCD4 au niveau des plaques récentes suggère que la réaction immunitaire est le phénomène premier et que la réaction inflammatoire n'est que secondaire.

2) La SEP est une **maladie polyfactorielle**. Sa fréquence est de 1 pour 500 dans la population, alors que la concordance atteint 30 % chez les jumeaux monozygotes :

* 30 % est 150 fois plus grand que 1 pour 500, ce qui indique l'existence de **gènes de susceptibilité**.

* 30 % est nettement inférieur à 100 %, ce qui montre que posséder les mêmes gènes qu'un malade ne suffit pas pour contracter une SEP. Il faut aussi l'intervention **d'autres facteurs, venus de l'environnement**.

3) **Le premier gène de susceptibilité est HLA-DR**. En effet :

* HLA-DR 15 est trois fois plus répandu dans la SEP que chez les témoins normaux : 60 % contre 20 %.

* L'association avec HLA-DR est rencontrée dans la plupart des affections auto-immunes.

* Les molécules HLA de classe II ne sont pas exprimées sur les cellules nerveuses du sujet normal. Par contre, elles sont présentes sur les astrocytes et les cellules endothéliales chez les malades au moment des poussées (RANSOHOFF et ESTES 1991). (TRAUGOTT et coll. 1985). Toutefois, les molécules HLA-DR n'ont pas été détectées sur les oligodendrocytes.

4) **Le deuxième gène de susceptibilité est lié au sexe féminin**. La prédominance féminine de la SEP, sa survenue chez la femme en période

d'activité génitale, sont en faveur d'une action favorisante des œstrogènes à dose moyenne, par le biais d'une sécrétion exagérée d'interféron γ . Ce médiateur est le seul capable d'induire une expression aberrante des produits HLA-DR.

Comme pour la PR, les œstrogènes à fortes doses paraissent protecteurs. Les poussées de SEP diminuent de fréquence pendant la grossesse, augmentent de fréquence pendant les trois mois qui suivent l'accouchement, puis se stabilisent à leur niveau antérieur (CONFAVREUX et coll. 1999).

5) **Le troisième gène de susceptibilité pourrait être une baisse héréditaire de l'activité de la glutathion peroxydase** (BESSON 1994). Ce déficit a été constaté dans les globules rouges et les globules blancs de malades atteints de SEP (SHUKLA et coll. 1977) (JENSEN et coll. 1980). Or cette enzyme a un rôle important dans la protection contre les radicaux libres. Les oligodendrocytes et la myéline deviendraient plus vulnérables à l'agression des radicaux libres.

6) Parmi les agents de l'environnement, **on peut exclure** les radiations, les médicaments, les produits chimiques et même **les virus**, à mon avis. Si un virus était à l'origine de la SEP, on devrait découvrir des anticorps contre ce virus dans le sérum, de l'ADN ou de l'ARN viral dans les cellules. Ceci n'a jamais été constaté, malgré de nombreuses recherches concernant de nombreux virus, NEWMARK le constatait en 1985, KEEGAN et NOSEWORTHY le confirment 17 ans plus tard, en 2002. Par élimination, il ne reste plus comme facteurs exogènes que les bactéries et les aliments.

7) **Le premier facteur de l'environnement est une bactérie**. L'intervention d'un agent infectieux est démontré par les foyers d'épidémie de SEP, se déclarant dans des communautés jusqu'alors isolées et soudain mises en contact avec des humains venus d'autres pays. **L'exemple des Îles Féroé** est très instructif. Ces îles forment un archipel situé au Nord de l'Ecosse. La SEP y était absente. Au cours de la Seconde Guerre mondiale, les troupes britanniques ont occupé les îles Féroé. À partir de 1943 se sont succédées trois épidémies de SEP (JERSILD et coll. 1993).

Des épidémies du même ordre ont été rapportées dans **d'autres îles** : Islande, Oakney, Shetland (COMPSTON et COLES 2002). Une **concentration particulièrement élevée de SEP** a été observée dans certaines régions de Floride, de Finlande, de Norvège (HOGANCAMP et coll. 1997). Ces notions suggèrent l'intervention d'un agent infectieux.

Une bactérie intestinale inconnue me paraît être le principal suspect. C'est en effet au niveau de l'intestin que séjournent la grande majorité des germes contenus dans un organisme humain. La bactérie ne quitte pas la lumière du grêle, mais un peptide bactérien peut fort bien traverser la barrière intestinale, passer dans le sang, gagner le système nerveux et s'accumuler dans certaines cellules.

Plusieurs **bactéries** ont été accusées dans la SEP :

* *Chlamydia pneumoniae* (citée par COMPSTON et coll. 2002)

* Et surtout certains **Pseudomonas** par GEFFARD (2002) qui a découvert chez les patients des **anticorps** dirigés contre ces bactéries. Ces anticorps :

- Sont des IgM et des IgA dans les formes avec poussées/rémissions et uniquement des IgA dans les formes progressives.

- Ont un titre qui s'élève lors des poussées ou des aggravations et qui diminue lors des rémissions ou des stabilisations.

8) **Le second facteur de l'environnement est l'alimentation moderne.** L'influence du mode nutritionnel est suggéré par plusieurs faits :

* **Les nettes variations de fréquence de la SEP selon les pays** (figure 39). Elle est particulièrement répandue chez les Anglo-Saxons et les Scandinaves, particulièrement rare chez les Arabes, les Indiens, les Noirs et surtout les Jaunes.

* **Les changements provoqués par l'émigration.** Pour les individus migrant d'un pays à un autre, avant l'âge de 15 ans, la fréquence de la SEP devient analogue à celle du pays d'adoption (FRENCH-CONSTANT 1994).

* **Une corrélation entre la consommation de certains aliments de la SEP.** Ainsi :

a) La SEP est fréquente chez les **Anglo-Saxons** et les **Scandinaves** qui prennent beaucoup de graisses saturées, de céréales et de produits laitiers. L'allaitement maternel prolongé est plus rarement retrouvé chez les sujets atteints de SEP que chez les individus normaux (PISACANE et coll. 1994). MALOSSE et coll. (1992) (cités par BACH 1994) ont mis en évidence, dans les divers pays du monde, une corrélation entre la consommation des laits animaux et de leurs dérivés d'une part, la fréquence de la SEP d'autre part.

b) La SEP est pratiquement absente chez les **Japonais** qui mangent beaucoup de poissons, de graisses oléagineuses et d'huile de soja, peu de graisses saturées, peu ou pas de blé et de lait.

c) **En Norvège**, la SEP est plus courante chez les fermiers à l'intérieur des terres que chez les marins sur les côtes (SWANK et coll. 1952). Les premiers mangent beaucoup plus de viandes et de produits laitiers, les seconds mangent beaucoup plus de poissons.

L'alimentation moderne peut jouer un **rôle indirect important** :

* En favorisant la prolifération de la bactérie causale.

* En agressant la muqueuse intestinale, ce qui entraîne une augmentation de sa perméabilité.

* En court-circuitant les cellules M, ce qui empêche l'établissement d'une tolérance orale pour le peptide bactérien.

9) **Le troisième facteur de l'environnement est le stress.** Il est très souvent mis en évidence par l'interrogatoire des malades. Il peut susciter, par l'intermédiaire de neuropeptides, une sécrétion exagérée d'interféron γ . **L'action nocive de l'interféron γ** a été clairement mise en évidence par les essais de traitement de la SEP par ce médiateur. L'interféron γ augmente le nombre et l'intensité des poussées de SEP (PANITCH et coll. 1987).

10) D'autres facteurs de l'environnement sont suspectés. Au premier rang, **le vaccin contre le virus de l'hépatite B**, souvent accusé de déclencher des poussées de SEP. La réponse immunitaire induite par le vaccin va-t-elle frapper par réaction croisée certaines structures cérébrales ? Ou bien provoque-t-elle une libération d'interféron γ , de TNF- α de radicaux libres ou autres substances participant à la constitution des lésions de la SEP ?

11) **Le quatrième facteur génétique est lié au polymorphisme des enzymes et des mucines de l'intestin grêle.** Plusieurs travaux sont en faveur d'une participation intestinale dans la SEP :

Figure 39 - FRÉQUENCE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES
DANS LES DIVERS PAYS D'EUROPE



Le nombre inscrit dans chaque pays correspond au nombre de sujets atteints de SEP sur 100 000 personnes.

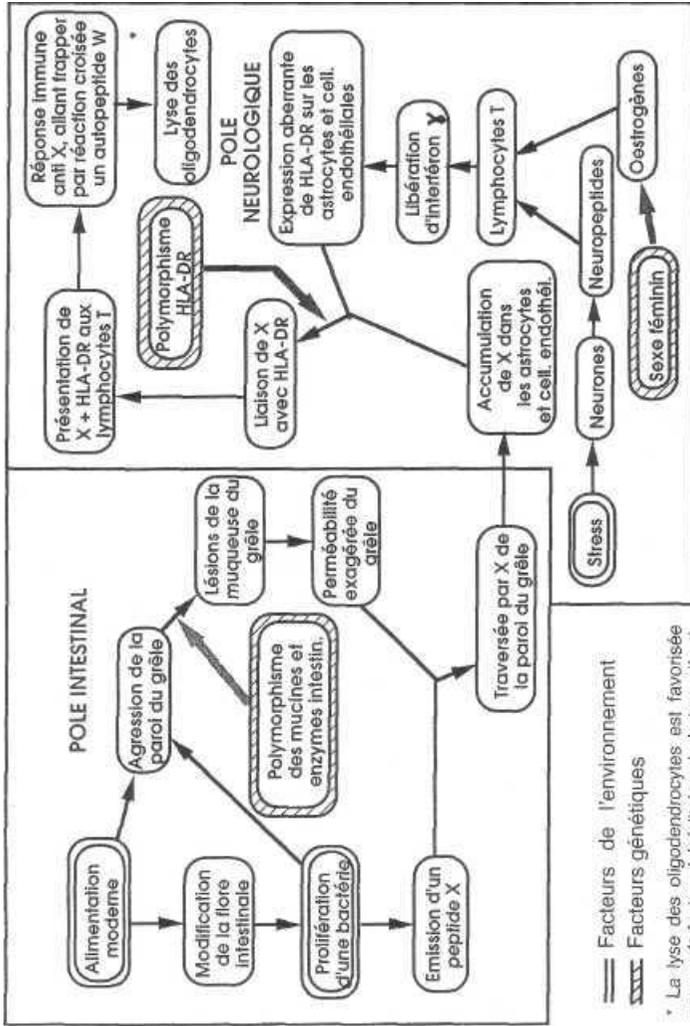
* SADOVNICK et coll. (1989) relèvent 27 cas de Crohn ou de rectocolite hémorragique sur un échantillon de 748 SEP, alors que le chiffre attendu était 3. Ceci suggère qu'une **hyperperméabilité** intestinale favorise la SEP.

* Un syndrome de **malabsorption chronique** a été mis en évidence chez 42 % des SEP (cité par BESSON 1994).

* Les biopsies de la muqueuse du grêle chez un grand nombre de malades ont montré la présence de **lésions similaires à celles de la maladie coeliaque** (LANGE et SHINER 1976).

Toutes ces données permettent de construire une théorie sur la pathogénie de la SEP, analogue par de nombreux points à celle proposée pour la PR, illustrée par la figure 40.

Figure 40 - UNE THÉORIE SUR LA PATHOGENIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES



Quant aux **lésions des axones (fréquentes) et des neurones (plus rares)**, elles peuvent s'expliquer par les conséquences de la réponse immunitaire et inflammatoire intercérébrale, qui libère de nombreux médiateurs agressifs : interféron γ , TNF- α , protéases, radicaux libres, perforine, complément, ligand de Fas, etc.

Il reste à discuter le mécanisme immunologique de la démyélinisation. S'agit-il d'une destruction directe de la myéline ou d'une destruction des oligodendrocytes ayant pour conséquence un arrêt de la sécrétion de myéline ?

L'hypothèse d'une réponse immune dirigée contre la myéline s'appuie sur les arguments suivants :

* La présence fréquente chez les malades **d'anticorps contre certains antigènes de la myéline** : PBM (protéine basique de la myéline) et PLP (protéine lipidoprotidique).

* Le modèle animal de **l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE)**. L'injection de PBM ou de PLP à la souris ou à certains singes (macaque Rhésus, marmoset) provoque le développement d'une atteinte du système nerveux analogue à la SEP (HART et coll. 2000).

Cependant, comme le fait remarquer WUCHERPFENNIG (1994), les antigènes majeurs de la myéline, PBM et PLP, sont séquestrés dans la myéline compacte. Une auto-immunisation contre la myéline demande que celle-ci soit phagocytée par les cellules microgliales, dérivées des macrophages, qui extraient les peptides de la PBM et de la PLP, les couplent avec les molécules HLA-DR et les présentent aux TCD4. Ceci suggère que, chez l'homme, les anticorps anti PBM et anti PLP, ne sont que secondaires et non causaux.

L'hypothèse d'une réponse immune dirigée contre les oligodendrocytes repose d'abord sur le fait qu'au niveau des plaques de sclérose, **ces cellules sont raréfiées ou disparues**. Toutefois les oligodendrocytes n'expriment pas de manière aberrante les molécules HLA de classe II au cours de la SEP. Ils ne peuvent donc présenter un peptide bactérien aux TA. Mais un autre mécanisme est envisageable. Le peptide bactérien serait capté par les astrocytes et les cellules endothéliales, porteuses des molécules HLA de classe II et capables de présenter le peptide étranger aux TA. La réponse immune irait frapper par réaction croisée un autoantigène porté par les oligodendrocytes.

Cet autoantigène pourrait être la glycoprotéine des oligodendrocytes spécifiques de la myéline (GMO). L'injection de GMO à la souris ou à certains singes peut induire une EAE (HART et coll. 2000). DE ROSBO et coll. (1993) ont observé, dans la SEP, une fréquente activation des lymphocytes T contre la GMO, ce qui n'est pas observé chez les témoins. Cette théorie expliquerait bien à la fois la lyse de certains oligodendrocytes et la sécrétion par d'autres d'une myéline altérée, autorisant une immunisation contre la PBM et la PLP. C'est cette conception que j'ai retenue pour construire la figure 40.

C. RÉGIMES ALIMENTAIRES ET SEP

Seuls deux auteurs, à ma connaissance, ont essayé **la diététique comme traitement de la SEP**. KOUSMINE (1983) et SWANK (1991) font

tous deux état des résultats souvent positifs. Le point commun entre les deux régimes est la **forte diminution des graisses saturées d'origine animale au profit des huiles insaturées d'origine végétale.**

Le travail de SWANK est particulièrement intéressant, car il a suivi l'évolution de **150 SEP**, de 1949 à 1984, soit **pendant 35 ans.** Les rémissions spontanées survenant souvent au cours des SEP font qu'il est difficile d'apprécier la valeur d'un traitement sur une période courte. L'interprétation est beaucoup plus valable avec un recul de 35 ans.

La moitié des malades n'a pas appliqué les prescriptions de SWANK. 80 % sont morts, le plus souvent à cause d'une nette aggravation des lésions neurologiques. L'autre moitié des patients a suivi les conseils. 31 % seulement sont morts, en général pour d'autres raisons que la SEP qui s'était peu aggravée.

SWANK insiste sur l'intérêt **de donner la diététique le plus précocement possible.** Les sujets peu atteints, pris à un stade où les lésions sont limitées, n'ont eu que 5 % de décès.

Le travail de KOUSMINE est non moins passionnant. Elle a traité en **26 ans environ 500 SEP.** Elle rapporte **55 cas suivis** pendant un an. Elle enregistre **97 % de succès nets** chez les 30 patients qui ont appliqué correctement ses prescriptions.

Le régime KOUSMINE est certainement beaucoup plus performant que les mesures simples préconisées par SANK. Il comporte la réduction des produits laitiers, la cuisson modérée des aliments, la prise de fortes quantités d'huiles vierges crues, une supplémentation en vitamines et en minéraux. KOUSMINE insiste sur la nécessité de supprimer l'alcool, le tabac et les tranquillisants, qu'elle considère comme des poisons du système nerveux. Elle estime que **sa méthode est remarquablement efficace, lorsqu'elle est appliquée à temps.** On peut alors faire régresser les signes neurologiques et éviter les rechutes.

D. RÉSULTATS PERSONNELS

Le mode de nutrition proposé utilise **les mêmes armes que celles employées par KOUSMINE et par SWANK.** En effet, les graisses animales et les graisses saturées sont grandement réduites par la suppression des produits laitiers et la réduction aussi marquée que possible de la cuisson. Les graisses végétales insaturées sont fortement augmentées, grâce à la prise d'huiles obtenues par première pression à froid et à la consommation de nombreux fruits frais et secs. Je prescris systématiquement 6 capsules par jour **d'huile d'onagre**, dont l'impact bénéfique a été rapporté dans la SEP (GRAHAM 1985). L'huile d'onagre est une des rares huiles qui apporte **l'acide γ linoléinique**, essentiel pour la synthèse des prostaglandines de type 1 (figure 24). Tout se passe comme si ces prostaglandines avaient une action protectrice sur les oligodendrocytes. Si l'on tient compte des **autres atouts du régime**, à savoir la suppression ou la réduction des produits non originels, on pouvait espérer que les résultats à distance soient au moins aussi bons que ceux de KOUSMINE et de SWANK.

C'est bien ce que j'ai observé. Le régime alimentaire ancestral est actuellement suivi par 90 SEP, mais je retiendrai seulement les **46 patients**

qui le pratiquent depuis au moins deux ans, le recul étant de dix ans pour le plus ancien.

Il apparaît clairement que **le changement nutritionnel est très souvent bénéfique**. J'ai en effet enregistré :

- * 1 échec.
- * 4 freinages de l'évolution dans des formes lentement progressives.
- * 8 stabilisations, dont un échappement.
- * 20 améliorations nettes.
- * 13 rémissions complètes.

L'échec a été constaté chez une femme atteinte d'une SEP progressant de façon modérée, mais continue. Pourtant cette personne, fort intelligente et fort motivée, applique fort bien les prescriptions diététiques et a essayé en parallèle d'autres traitements logiques : vitamines, minéraux, antioxydants variés, mélange d'enzymes recommandées par l'école allemande (NEU et RANSBERGER 1995). Jusqu'à présent rien n'a pu enrayer la dégradation lente du système nerveux. Plusieurs explications peuvent être suggérées :

- * Des lésions irrécupérables au niveau de la muqueuse du grêle.
- * Un stress permanent généré par l'anxiété fort compréhensible de la patiente.

L'échappement a été observé chez une malade dont la SEP avait été fort bien arrêtée dans son évolution par le régime alimentaire hypotoxique, pendant près de cinq ans. Un redémarrage avec tendance à l'aggravation est alors survenu. Je discuterai les mécanismes de ces échappements au chapitre 29.

Les freinages ne sont que des succès partiels. Par contre, les stabilisations, les améliorations nettes et les rémissions complètes peuvent être considérées comme des succès francs. En effet, dans tous les cas l'évolution de la SEP est arrêtée et la maladie semble s'éteindre. Dans les formes anciennes, des lésions irréversibles se sont constituées et l'on ne peut espérer qu'une stabilisation ou une amélioration. **Dans les formes récentes où il n'existe pas encore de destructions définitives, le retour complet à la normale est possible.**

Je rapporterai ici deux observations, l'une de stabilisation, l'autre d'amélioration franche :

Observation SEP 2

Mme M... a présenté sa première poussée de SEP en 1976, à l'âge de 18 ans. Lors de la préparation de son baccalauréat, ce qui a probablement constitué le **stress déclenchant**, elle a brusquement perdu la vue du côté droit. La **cécité** a duré un mois, puis a progressivement disparu. Le diagnostic a été celui d'une névrite optique idiopathique. Une rémission complète de 10 ans a suivi cet épisode initial.

En 1986 surviennent de nouveaux stress : accouchement avec césarienne, sinusite importante. **La névrite optique récidive**, cette fois du côté gauche. La ponction lombaire ne révèle pas d'anomalies, mais l'IRM met en évidence des images caractéristiques, permettant d'affirmer le diagnostic de SEP.

Un traitement par **corticoïdes** améliore l'état oculaire, avec cependant persistance de nettes séquelles. Un relais par **azathioprine** est ensuite ins-

tauré pendant trois ans. Ce médicament n'a pas d'effet positif, mais favorise des infections multiples. **Chaque infection est suivie d'une poussée de SEP**, avec pour principaux symptômes :

- * Des troubles visuels.
- * Un déficit moteur au niveau des membres inférieurs.
- * Des troubles sensitifs prédominant aux membres inférieurs, avec surtout des fourmillements.
- * Des troubles de l'équilibre.
- * Une asthénie marquée.

En 1992, la malade vient me consulter, pour cette **SEP qui date de 16 ans, avec une aggravation inquiétante depuis 6 ans**. Le régime hypotoxique est appliqué de façon correcte. Il fait sentir progressivement ses effets à partir du troisième mois. Au cours des trois années suivantes :

- * Le poids se normalise, passant de 44 kilos à 52 kilos, pour une taille de 163 centimètres.
- * L'asthénie diminue de 75 %.
- * La résistance aux infections se rétablit.

L'allure de la SEP se modifie. On n'observe plus de poussées spectaculaires, mais une aggravation lente la première année, très lente la seconde année, presque nulle la troisième année. Les **signes neurologiques séquelaires** de poussées précédentes persistent. On va donc vers une **stabilisation**, mais non une régression. Je n'ai malheureusement plus de nouvelles de cette patiente depuis 1995.

Commentaires

1) Les poussées de SEP sont fréquemment déclenchées par des **stress**. Cette situation est retrouvée dans de nombreuses affections auto-immunes. J'ai proposé un mécanisme d'action du stress au chapitre sur la polyarthrite rhumatoïde.

2) La **névrite optique** est souvent la première manifestation d'une SEP.

3) Le **délai nécessaire à l'efficacité du régime** est souvent long dans la SEP, beaucoup plus que dans d'autres désordres auto-immuns. C'est aussi l'avis de plusieurs médecins adeptes de la méthode Kousmine. Il faut attendre **au moins deux ans** pour juger des résultats de la diététique.

4) La non régression des symptômes neurologiques chez cette malade fait craindre la présence de **lésions définitives** provoquées par des plaques de fibrose cicatricielle, en diverses régions du système nerveux central.

Observation SEP 13

Mlle B..., âgée de 31 ans, assistante sociale, se présente à mon cabinet en décembre 1996, pour trois problèmes de santé :

- * Une **acné** datant de l'enfance, importante, généralisée, ayant entraîné de nombreuses petites cicatrices et toujours évolutive.

- * Un **rhume des foins** remontant à une dizaine d'années, récidivant à chaque printemps, avec une sensibilisation à de nombreux allergènes : poussières de maison, graminées, acariens, plumes, sapin.

- * Et surtout une **SEP** qui a débuté en 1982, à la suite **d'agressions** dans le milieu familial et dans le milieu professionnel.

La **première poussée** s'est traduite par :

- * Des troubles de la sensibilité, avec des fourmillements et une disparition de la perception de la chaleur, du froid et des piqûres.

- * Des crampes musculaires.

- * Des pertes transitoires de l'équilibre.

Avant même que ces symptômes aient totalement rétrocedé, est survenue, six mois plus tard, une **seconde poussée** dominée par :

- * Une paralysie des membres inférieurs et du tronc, jusqu'au niveau de la 6^e vertèbre dorsale.

- * Une aggravation des troubles sensitifs.

Le diagnostic de SEP a été confirmé par certains examens complémentaires :

- * L'exploration ORL, découvrant des potentiels évoqués auditifs anormaux.

- * La **ponction lombaire**, ramenant un liquide céphalorachidien avec une distribution oligoclonale des immunoglobulines.

- * **L'IRM**, visualisant plusieurs foyers de démyélinisation.

Pendant les 14 années suivantes, il n'y a pas eu de nouvelle poussée. Toutefois **la récupération a été lente et seulement partielle**. Les fourmillements, l'insensibilité au chaud, au froid et aux piqûres ont persisté.

En 1996, la patiente a mangé plus mal qu'à l'ordinaire, augmentant fortement sa consommation de **produits laitiers** et de **bière**. En avril 1996 apparaissent des acouphènes (bourdonnements, sifflements et tintements d'oreille), qui persistent ensuite. A cette **troisième poussée** succède en septembre 1996 une **quatrième poussée**, marquée par une baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit, attribuée à une névrite optique rétrobulbaire. L'atteinte oculaire régresse sous corticoïdes.

Quand je vois pour la première fois Mlle B..., en décembre 1996, la SEP se marque par **les signes suivants** :

- * Un flou visuel modéré.

- * Des acouphènes assez gênants.

- * Des fourmillements fréquents, au niveau des quatre membres.

- * Une anesthésie pour la chaleur, le froid et les piqûres.

- * Des douleurs musculaires multiples, obligeant à prendre une benzodiazépine.

Le **régime de type originel** est fort bien mis en œuvre. Six mois plus tard, la malade a perdu 6 kilos excédentaires, mais a un bon appétit et un bon tonus. L'acné est guérie. Aucun rhume des foins ne s'est déclaré au printemps 1997. **Toutes les manifestations de SEP se sont améliorées** :

- * Le flou visuel très léger n'apparaît plus qu'en cas d'importante fatigue.

- * Les acouphènes très modérés sont eux aussi limités aux phases de grande fatigue.

- * Les fourmillements sont plus faibles et plus rares.

- * Les myalgies se sont atténuées.

- * Surtout **la sensibilité au chaud, au froid et aux piqûres, perdue depuis 15 ans, a été récupérée**.

La malade a pu reprendre son travail d'assistante sociale, abandonné depuis longtemps. On lui a simplement attribué un poste spécial, où elle

n'est pas exposée à des stress. Avec deux ans de recul, le bénéfice obtenu par la diététique s'est encore accru.

Commentaires

1) **La guérison de l'acné et du rhume des foins**, affections classiquement peu ou pas curables, n'est pas surprenante. Les raisons en seront expliquées aux chapitres 26 et 28, portant sur la pathologie d'élimination.

2) **L'action nocive des produits laitiers** et de la bière, que l'on peut assimiler à une **céréale** (l'orge), est suggérée par la troisième poussée de SEP, se déclarant après une surconsommation de ces aliments.

3) **L'effet favorable du régime ancestral** a été particulièrement **rapide** et particulièrement **net** chez Mlle B... Non seulement l'évolution de la SEP a été bloquée, mais les symptômes ont régressé, certains même complètement. La diététique n'est pas toujours aussi efficace. Elle a cependant été bénéfique, le plus souvent de façon très nette, chez 44 des 46 SEP qui l'appliquent depuis au moins deux ans.

E. CONCLUSION

Aucun médicament n'empêche l'évolution au long cours de la SEP. C'est pourquoi **le changement nutritionnel**, qui ne comporte aucun danger et aucune carence, **mérite d'être systématiquement essayé**. Il faut être patient, car les bénéfices apparaissent souvent plus tardivement que dans les autres maladies auto-immunes. Ils n'en sont pas moins fréquents et nets.

MALADIES AUTO-IMMUNES HÉPATO-BILIAIRES

« L'acte alimentaire détermine 70 % des maladies. »
Docteur Jacques FRADIN.

« On devine les bévues et les ravages que peuvent entraîner les soins médicaux qui ne visent qu'à l'effacement des effets, sans rechercher, ni renverser les causes réelles des maladies. »
Docteur Paul CARTON.

Les maladies auto-immunes qui prennent pour cible les cellules du foie et/ou les cellules des canaux biliaires sont souvent **discrètes à leur début**. Les signes cliniques et biologiques s'installent très progressivement. Mais **si leur évolution spontanée est lente, elle est inexorable**, aboutissant après un délai variable à une cirrhose fatale.

Nous étudierons successivement :

- * L'hépatite auto-immune.
- * La cirrhose biliaire primitive.
- * La cholangite sclérosante primitive.

Les **médicaments**, souvent utiles dans la première affection sont pratiquement impuissants dans la seconde et la troisième. **La transplantation de foie** devient alors la seule issue. Heureusement, le **régime alimentaire hypotoxique** obtient de remarquables résultats dans ce type de pathologie.

A. HÉPATITE AUTO-IMMUNE

Cette maladie relativement rare touche beaucoup plus de **femmes** que d'hommes. Elle est associée aux gènes HLA-DR3 et DR4. Les principaux **signes cliniques** sont les suivants (DUCLOS-VALLÉE et coll. 2001) :

- * La fatigue (85%).
- * L'ictère (jaunisse) (80 %).
- * L'augmentation de volume du foie (80 %) et de la rate.
- * Les douleurs hépatiques (50 %).
- * La fièvre.
- * Les douleurs articulaires.

Le **diagnostic** d'HAI est basé sur **plusieurs critères**, bien définis par MARCAIS et LARREY (1994), CZAJA (1996) :

1) **Absence d'autres causes d'hépatite** : transfusions sanguines, virus, éthyliste, médicaments.

2) **Souffrance des cellules hépatiques** se marquant sur le plan biologique par une nette élévation des transaminases sériques et des gamma GT, alors que les phosphatases alcalines ne sont pas augmentées.

3) **Lésions anatomopathologiques**, révélées par la ponction biopsie de foie, comportant (POUPON 2001) :

* Une inflammation périportale et parfois lobulaire, avec un infiltrat de lymphocytes et de plasmocytes.

* Des foyers de nécrose plus ou moins étendue.

* Une fibrose plus ou moins importante.

Ces lésions peuvent être quantifiées pour estimer la gravité. Diverses méthodes peuvent être utilisées, la plus connue étant le **score de Knodell**, qui varie entre 0 et 22. Cette quantification est applicable dans d'autres affections hépatiques auto-immunes ou inflammatoires.

4) **Présence de certains autoanticorps**, qui permettent de distinguer deux variétés d'HAI (DUCLOS-VALLÉE et coll. 2001) (BEN-ARI et CZAJA 2001):

a) L'HAI de **type I**, la plus fréquente, caractérisée par des autoanticorps :

* **Antimuscle lisse (95 %)**.

* **Anti noyaux entiers (50 %)**.

* Anti SLA (soluble liver antigen) (30 %).

b) L'HAI de **type II**, avec pour autoanticorps :

* Anti microsomes de foie et de rein = **LKM 1** (85 %).

* Anti cytosol du foie = **LC1** (30 %).

Il est également utile de rechercher d'autres autoanticorps : ANCA et anti-récepteur de l'asialoglycoprotéine.

L'existence de ces divers anticorps n'exclut pas un **rôle essentiel des lymphocytes T** dans le déclenchement du processus auto-immun, selon WEN et coll. (1990).

L'évolution spontanée se fait progressivement vers la **cirrhose**, parfois vers le **cancer** du foie, avec 50 % de mortalité dans les cinq ans. Les traitements modernes (corticoïdes, immunosuppresseurs, transplantation de foie) ont réduit la mortalité à 12 %. L'HAI reste **un état grave, où le pronostic est réservé**.

Mes conceptions de la pathologie auto-immune me conduisent à accuser un peptide venu de l'environnement ayant franchi une muqueuse du grêle trop perméable, ce processus étant hautement favorisé par l'alimentation moderne. J'ai donc proposé le **régime hypotoxique à 7 femmes atteintes à coup sûr d'HAI**. La diététique a été pratiquée pendant cinq ans dans le cas le plus ancien et pendant un an et demi dans le cas le plus récent.

En plus des vitamines, des minéraux et des ferments lactiques que je donne habituellement, j'ai prescrit des **cures d'ergytine/desmodium**, phytothérapie qui a une bonne réputation dans les affections hépatiques où je l'administre volontiers.

Les résultats ont été systématiquement excellents. Chez les 7 patientes, les signes cliniques ont complètement régressé, les transaminases sériques (ALAT et ASAT) et les gamma GT se sont normalisées. 3 malades n'ont pas osé supprimer totalement les médicaments, mais les 4 autres l'ont fait et sont restées en excellente forme.

La responsabilité du régime dans ces remarquables rémissions est confirmée par la survenue de rechute modérée de l'HAI en cas **d'entorses répétées**. 2 des femmes l'ont expérimenté à leurs dépens.

Chez la personne la plus anciennement traitée par mes soins, une biopsie de foie effectuée après quatre ans de nutrition originelle a montré des lésions qui s'étaient atténuées. **Ce bilan est très encourageant** et montre que le régime ancestral est tout à fait capable de renverser le cours de cette maladie redoutable qu'est l'HAI.

B. CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE (CBP)

Cette affection rare touche une personne sur 10 000 et **8 femmes pour 1 homme**. Elle frappe surtout les adultes au voisinage de la cinquantaine. Elle est considérée comme **auto-immune**, et d'ailleurs associée plus souvent que ne le voudrait le hasard à d'autres pathologies auto-immunes (JONES 1996).

La maladie est polyfactorielle. Des gènes de susceptibilité ont un rôle certain (DONOHUE et WILLIAMS 1996) (JONES et BASSENDINE 1997), comme le prouvent :

- * La fréquence multipliée par 500 chez les apparentés directs aux patients.

- * L'association modérée, mais irréfutable, avec HLA-DR8.

Des facteurs de l'environnement interviennent également (DONOHUE et WILLIAMS 1996), comme l'indiquent :

- * La fréquence plus élevée en Europe du Nord qu'en Europe du Sud.

- * La fréquence plus élevée dans les zones industrielles que dans les zones rurales.

Dans la recherche des agents causaux de la CBP (NEUBERGER 1997) (WADSTRON et coll. 2001) on a accusé certaines bactéries : *Escherichia coli* (MARRACK et coll. 2001), *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium gordonae* et *Paracoccus dénitrificans*, mais on n'a pas apporté de preuves formelles.

La CBP est caractérisée par une **atteinte des canalicules biliaires intra-hépatiques de taille moyenne**, l'agression initiale étant dirigée contre l'**endothélium** de ces canaux (GERSHWIN et MAC KAY 1995). Les cellules endothéliales expriment en grande quantité les molécules HLA de classe II (SPENGLER et coll. 1998) (NEUBERGER 1997). Un infiltrat inflammatoire où prédominent les **lymphocytes T CD4** (NEUBERGER 1997) détruit progressivement les canalicules biliaires qui sont remplacés par du tissu fibreux. La fibrose et l'inflammation s'étendent vers les espaces portes. Les conséquences des lésions sont doubles (ERLINGER et BENHAMOU 1994) :

- * **Cholestase** (difficile à l'écoulement de la bile hors du foie).

- * **Hypertension portale** (augmentation de la pression dans la veine porte et les veines affluentes).

Avec au stade terminal la **cirrhose**.

Sur le plan clinique, la CBP évolue en trois stades (LINDOR 1997) :

* **Un premier stade de latence clinique**, où sont déjà présents les autoanticorps caractéristiques de la maladie : **anticorps antimitochondries**, sensibles et fidèles, détectés dans 96 % des cas et anticorps antinucléaires, détectés dans 25 % des cas. Les tests hépatiques restent longtemps normaux.

* **Un second stade où apparaissent les signes cliniques** : prurit généralisé (démangeaisons), fatigue, douleurs dans la région du foie, augmentation du volume du foie, troubles digestifs. L'ictère (jaunisse) est souvent tardif. Les **tests hépatiques** (transaminases sériques, gamma glutamyl transférase, phosphatases alcalines) deviennent **de plus en plus perturbés**. Le taux de bilirubine (pigment biliaire) dans le sang ne s'élève que tardivement.

* **Un troisième stade où s'installe la cirrhose** : gros foie dur, grosse rate, ascite (épanchement liquidien dans le péritoine), circulation collatérale abdominale, varices œsophagiennes qui saignent. L'évolution est alors assez rapidement fatale.

Si le diagnostic de CBP est hésitant, il peut à tout moment être confirmé par la **ponction biopsie de foie**.

Les traitements (JONES et BASSENDINE 1997) font appel aux **corticoïdes**, aux **immunosuppresseurs**, à l'**acide ursodéoxycholique** qui facilite l'élimination des acides biliaires toxiques et diminue le prurit, voire à des produits qui seraient antifibrotiques (colchicine, méthotrexate). Ces médicaments ne font que retarder une évolution inexorable. **La survie moyenne est de 7 ans et demi**. Le seul moyen de sauver les patients est la **transplantation de foie**.

Si j'applique ma conception des maladies auto-immunes à la CBP, je propose que l'agent causal soit un peptide alimentaire ou plus vraisemblablement bactérien, entré dans l'organisme à travers la muqueuse du grêle trop perméable et ayant un tropisme pour les cellules endothéliales des canalicules biliaires où il va se déposer. L'apparition de molécules HLA de classe II sur ces cellules va permettre la captation du peptide étranger et sa présentation aux lymphocytes T CD4. Il s'ensuit une réponse immunitaire qui va détruire les cellules des canalicules biliaires hébergeant le peptide et conduire aux lésions de la CBP.

Si mon hypothèse est bonne, le régime alimentaire ancestral doit être le meilleur traitement. C'est effectivement ce que j'ai constaté chez **6 patients atteints de CBP**, 5 se trouvant au second stade et le dernier au troisième stade de l'évolution. **Dans tous les cas, les manifestations cliniques ont rapidement et totalement régressé, tandis que les explorations fonctionnelles hépatiques se normalisaient progressivement.**

La personne la plus sévèrement touchée est celle qui est venue me consulter la première. Il s'agit d'une **observation extraordinaire**, qui mérite d'être narrée de façon détaillée.

Observation BIL 1

Mme G..., âgée de 43 ans, ne présente aucun antécédent pathologique. En 1989, elle subit **plusieurs agressions psychiques**, d'abord trois hold-up qui se déroulent dans la banque où elle travaille, ensuite des problèmes de santé qui affectent ses parents.

Quelque temps plus tard, se sentant **anormalement fatiguée** et souffrant de faux vertiges, elle consulte son médecin. Des examens biologiques sont effectués, qui révèlent une augmentation modérée des transaminases sériques (SGOT et SGPT) et des gamma glutamyl transférases (γ GT). Le foie paraît normal à l'échographie.

Les troubles cliniques persistant, la malade va voir en 1991 un gastro-entérologue. Celui-ci pratique une **ponction biopsie de foie** qui met en évidence plusieurs anomalies :

- * Une altération des canalicules biliaires intra-hépatiques.
- * Un infiltrat inflammatoire canalaire et péricanalaire.
- * Une fibrose portale et périportale modérée, sans signes de cirrhose.

De plus, le bilan biologique montre une hypergammaglobulinémie, des **anticorps antimitochondries** au titre de 1/2 560 et des anticorps anti-nucléaires au titre de 1/1 280. On ne trouve aucun autre autoanticorps. Les anticorps dirigés contre les virus des hépatites A, B, C sont absents. Le gastro-entérologue porte à juste titre le **diagnostic de CBP**, diagnostic qui sera confirmé deux ans après par un professeur de médecine de Marseille.

Un traitement par acide ursodéoxycholique, acupuncture et ostéopathie est instauré. Les manifestations cliniques disparaissent et les tests hépatiques se normalisent. À partir de 1993, s'installe un **prurit** intermittent, à prédominance nocturne, accompagné d'une élévation modérée de la bilirubine à 15 mg. Cependant, la patiente reste en assez bonne santé pendant les cinq années suivantes.

En février 1998 se produit brutalement une décompensation de l'état hépatique, avec apparition d'une ascite et d'autres signes cliniques et biologiques, traduisant sans équivoque l'existence d'une **cirrhose** avancée au niveau du foie. La malade choisit alors pour gastro-entérologue un professeur de médecine de Nîmes. Celui-ci ponctionne l'ascite et prescrit 20 mg de Cortancyl, un diurétique et l'acide ursodéoxycholique. Il avertit Mme G... de la gravité de son état et la prévient de la **nécessité d'une transplantation de foie**, sans laquelle elle est condamnée.

La malade vient me consulter quelques jours plus tard. À l'examen clinique, l'ascite est évidente, accompagnée d'une circulation collatérale, de saignements par rupture de varices œsophagiennes et d'une grosse rate, tous ces signes indiquant une **hypertension portale majeure**. Le prurit chronique et l'élévation de la bilirubine dénoncent une **cholestase**. Le foie est gros et dur, en raison de la stase biliaire et de la cirrhose. **Les tests hépatiques sont fortement perturbés** (voir tableau XV), décelant une cytolysse (destruction des cellules hépatiques). Enfin l'état général est altéré, avec une diarrhée quotidienne et une anémie nette.

Effectivement, l'état de Mme G... est désespéré et la greffe de foie semble la seule solution. La patiente souhaite pourtant essayer mon régime alimentaire. Je pense qu'elle est venue me voir beaucoup trop tard et que la tentative sera inutile. Je lui explique cependant ma méthode, en me disant que, si celle-ci échoue sur ces lésions de cirrhose très avancée, elle pourra être intéressante en cas de transplantation hépatique, afin d'éviter que le processus auto-immun de CBP aille frapper le foie greffé.

Tableau XV - ÉVOLUTION DES TESTS HÉPATIQUES
CHEZ Mme G...

	Mars 1998 (avant régime)	Juillet 1998	Janvier 1999	Juillet 1999	Décembre 1999	Mars 2000	Taux normaux
SGOT	200	114	90	83	51	45	< 52
SGPT	170	117	74	60	45	39	< 52
y GT	356	210	104	-	-	29	< 78
Ph. Alc.	795	356	-	293	188	138	< 126

Trois mois plus tard, Mme G... m'appelle au téléphone. **Elle suit scrupuleusement les prescriptions diététiques et se sent beaucoup mieux. Le prurit a cessé** et le ventre s'est aplati. Les hémorragies digestives liées aux varices œsophagiennes se sont tariées. Le transit intestinal s'est normalisé et les selles se sont recolorées. L'appétit et le tonus sont excellents. Surpris par cette évolution favorable, je la convoque pour l'examiner. Je constate effectivement **la disparition de l'ascite, de la circulation collatérale et du gros foie**. Seule persiste une grosse rate qui déborde de 4 cm le rebord costal et qui détruit en excès les globules rouges, globules blancs et plaquettes, d'où une anémie, une leucopénie et une plaquettopénie modérées. **Les tests hépatiques sont clairement améliorés** (tableau XV).

Depuis cette époque **l'état clinique est resté excellent**. Mme G... marche pendant 6 heures chaque week-end. **Les explorations hépatiques continuent de se bonifier** et sont parvenues en mars 2000 aux limites de la normale (tableau XV). Les anticorps antimitochondries ont diminué leur titre de moitié et les anticorps antinucléaires de 7/8. Les seuls médicaments administrés sont de petites doses de corticoïdes (probablement inutiles à mon avis), un diurétique et l'acide ursodésoxycholique, qui est un dépuratif biliaire.

Le gastro-entérologue, qui n'a jamais vu une CBP se comporter de cette manière, continue de proposer une transplantation de foie, qui n'a plus lieu d'être actuellement. Sauf accident, par exemple des stress importants, une autre affection hépatique ou une détérioration de l'intestin grêle, Mme G... a de bonnes chances de conserver **cet équilibre, qui dure depuis cinq ans**, pendant le reste de sa vie.

Commentaires

1) Il sera intéressant de suivre **l'évolution des anticorps antimitochondries** chez Mme G... et chez les cinq autres malades qui ont vu leur CBP s'éteindre grâce au changement nutritionnel. Les anticorps antimitochondries posent deux problèmes :

* Celui de leur **signification** : sont-ils **pathogènes**, c'est-à-dire capables de léser les cellules endothéliales des canalicules, ou sont-ils de simples **témoins** de la libération de mitochondries par ces cellules endothéliales détruites ?

* Celui de leur **origine** : s'agit-il d'**autoanticorps** ou, ce que je crois plutôt, de **xénoanticorps** induits par une réponse immunitaire contre un peptide peut-être alimentaire, plus probablement bactérien. Si l'on admet, comme MARGULIS et SAGAN (1989) que les mitochondries correspondent à des bactéries qui ont pénétré dans les cellules eucaryotes en des temps très anciens, une structure commune entre une bactérie intestinale et les mitochondries paraît concevable.

2) **Le foie est un organe particulièrement réceptif aux bienfaits du régime originel.** Celui-ci, comme nous le verrons tout au long de ce livre, améliore ou guérit très souvent de nombreuses affections hépatiques : dyspepsie biliaire, hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive. Il tient en respect les virus des hépatites B et C, empêchant l'évolution vers la cirrhose ou le cancer. Il fait même disparaître certains cancers du foie, primitifs ou secondaires.

L'explication réside peut-être dans les **extraordinaires capacités de régénération des cellules de cet organe.** Ceci est connu pour les hépatocytes, mais doit être également vrai pour les cellules des canalicules biliaires. Sinon, comment expliquer que l'écoulement biliaire franchement bloqué chez Mme G... se soit progressivement restauré ?

C. CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE (CSP)

La CSP a été fort bien décrite par BENHAMOU (2000). Plus rare que la CBP, elle touche surtout les hommes avant l'âge de 40 ans. Elle s'accompagne deux fois sur trois d'une **rectocolite ulcérohémorragique**. Elle est probablement associée au gène **HLA-DR13** (BITTENCOURT et coll. 2002).

La CSP est caractérisée par une **fibrose inflammatoire en de multiples sites des canaux biliaires intra et extrahépatiques** (BERGQUIST et coll. 2001). Ce processus entraîne la destruction progressive des voies biliaires. Il est généralement considéré comme **auto-immun**.

Les principaux signes cliniques de la CSP sont :

* La **cholestase** (stase biliaire intrahépatique), se marquant par un ictère plus ou moins net et un prurit.

* **L'angiocholite** (inflammation des voies biliaires), responsable de fièvre et de douleurs de l'hypocondre droit.

Les explorations fonctionnelles hépatiques offrent des perturbations évocatrices :

* **Netteté de la cholestase**, avec une forte élévation des phosphatases alcalines et des gamma GT, suivie à un stade plus tardif de l'ascension de la bilirubinémie.

* **Discrétion de l'hémolyse**, avec une augmentation modérée des transaminases sériques SGOT (ASAT) et SGPT (ALAT).

La ponction biopsie de foie est moins utile que dans l'HAI et la CBP l'examen majeur est fourni par l'imagerie médicale. Il s'agit de la **cholangiographie directe** qui affirme le diagnostic en montrant sur les voies biliaires :

* Des **segments irrégulièrement rétrécis**, séparés par des segments de calibre normal ou augmenté.

* De petites hernies et des **pseudodiverticules**.

* Une répartition des lésions sur l'ensemble des voies biliaires.

Certains autoanticorps sont inconstamment présents : antinucléaires, anti muscles lisses et surtout ANCA. Aucun n'est vraiment caractéristique de la CSP.

L'évolution se fait généralement vers l'**aggravation** avec trois risques principaux :

* La **cirrhose**, conséquence ultime de la cholestase et de l'angiocholite.

* Le **cancer des voies biliaires**, observé 15 fois sur 100 (BERGQIOST et coll. 2001).

* Les complications de la RCUH.

Pour lutter contre l'angiocholite, on dispose des antibiotiques. Pour enrayer le prurit, on utilise l'acide ursodéoxycholique. Mais **aucun traitement** ne permet vraiment d'arrêter la progression de la CSP. Au stade terminal, la seule solution reste la **transplantation hépatique**.

Et pourtant le **régime alimentaire hypotoxique** semble **remarquablement efficace** dans cette affection. J'ai pu le constater dans deux cas, où les signes cliniques et biologiques francs de CSP ont régressé **en quelques semaines**. Je présente ici l'un de ces dossiers.

Observation BIL 7

M. K...., âgé de 57 ans, vient me consulter en mars 2002. Ses antécédents personnels se résument à un surpoids et à une hypertension artérielle.

La **CSP** a débuté en 1998, à la suite d'une série de stress professionnels. Elle a progressé en plusieurs étapes :

* 1998, élévation progressive des gamma GT.

* 2000, élévation progressive des transaminases sériques.

* Fin 2001, **prurit, ictère** et un épisode **d'angiocholite**. À ce stade, **l'imagerie médicale affirme le diagnostic** de CSP, en révélant de multiples sténoses des voies biliaires, alternant avec des zones de dilatation, les lésions étant disséminées à l'ensemble des voies biliaires.

En décembre 2001, le **bilan hépatique de M. K....** est **gravement perturbé**, avec par rapport à la normale :

* Un taux de SGOT multiplié par 3.

* Un taux de SGPT multiplié par 6.

* Un taux de gamma GT multiplié par 15.

* Un taux de phosphatases alcalines multiplié par 1,5.

* Une bilirubinémie à 15 mg (normalement moins de 10).

Le reste des explorations montre une VS à 41, une CRP normale, des anticorps antinucléaires au titre de 1/80 (limite de la normale), des ANCA au titre de 1/160. On ne détecte ni anticorps antimitochondries, ni anticorps anti muscles.

Depuis 2000, une **maladie de Crohn** modérée, mais d'authenticité certaine, est venue accompagner la CSP.

Quand je rencontre M. K..., il applique déjà de façon correcte **mes principes diététiques depuis 10 semaines**. Ce bref laps de temps a suffi pour enregistrer de nombreux effets bénéfiques :

- * Perte de 13 kilos superflus.
- * Normalisation de la tension artérielle.
- * Disparition de l'ictère et du prurit.
- * Normalisation de la VS, de la SGOT, de la SGPT et des phosphatases alcalines.
- * Dégringolade des gamma GT qui se situent à 50 % au-dessus de la normale.
- * Disparition de la diarrhée et des douleurs abdominales liées à la maladie de Crohn.

En somme, le changement nutritionnel a rapidement obtenu **une rémission complète pour la maladie de Crohn et presque complète pour la CSP**. L'action favorable devrait s'amplifier encore dans un proche avenir.

Tableau XVI - **DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
ENTRE HAI, CBP ET CSP**

MALADIE	HAI	CBP	CSP
Sexe	Nette prédominance Féminine	Nette prédominance Féminine	Prédominance Masculine
Signes cliniques	L'ictère précède le prurit Pas d'angiocholite	Le prurit précède l'ictère Pas d'angiocholite	Ictère et prurit sont contemporains Angiocholite fréquente
Signes de cytolyse Augm. de SGOT, SGPT et Gamma GT	Précoces et nets	Tardifs	Discrets
Signes de cholestase Augm. de phosph. alc. et bilirubine	Tardifs	Précoces et nets	Nets
Spécificité des autoanticorps			
Noyaux entiers	++	+	+
Muscles lisses	+++		+
SLA	+		
LKM1	++		
LC1	+		
Mitochondries		+++	
ANCA			+
Cholangiographie	Sans intérêt	Sans intérêt	Images caractéristiques
Ana Path	Atteinte initiale des hépatocytes (inflammation + nécrose)	Atteinte initiale des canalicules biliaires moyens (inflammation + fibrose)	Atteinte disséminée des voies biliaires intra et extra hépatiques (inflammation + fibrose)

Commentaires

1) Le succès du régime dans la maladie de Crohn est presque constant, comme nous le verrons au chapitre 26.

2) Il n'est pas facile à première vue de **différencier** les trois affections auto-immunes qui peuvent attaquer le foie et les voies biliaires : **HAI**, **CBP** et **CSP**. Les principaux éléments qui permettent le diagnostic sont présentés sur le tableau XVI. Il n'est pas rare que deux de ces maladies soient associées. CHAZOILLERES (2001) estime qu'une HAI accompagne 90 % des CBP et 11 % des CSP.

AUTRES MALADIES AUTO-IMMUNES

« De très nombreuses populations de par le monde ne consomment jamais de laitages, sans pour autant présenter de décalcification particulière. Ces populations trouvent leur calcium dans d'autres aliments que le lait. Pourquoi pas nous ? »

Docteur Paul CARTON.

A. MALADIES OU LA DIETETIQUE EST SOUVENT EFFICACE

1. Maladie coéliqua (MC)

La MC est une **atrophie des villosités de la muqueuse du grêle** avec destruction des entérocytes, accompagnée par un renouvellement accéléré des cellules épithéliales au niveau des cryptes. Elle peut toucher l'adulte ou l'enfant. Elle prédomine très nettement dans la race blanche (VAHEDI et coll. 2001).

Les signes cliniques sont de deux types (FEIGHERY 1999) :

* **Ceux d'origine intestinale** : diarrhée graisseuse ou constipation, anorexie, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, aphtes.

* **Ceux dus à la malabsorption** : anémie, retard de croissance, retard psychomoteur, ostéoporose, neuropathie, etc...

La MC peut se compliquer (VAHEDI et coll. 2001) :

* **De cancers**, dont la fréquence atteint 10 % dans les formes non traitées, se partageant à peu près également en lymphomes malins non hodgkiniens et en carcinomes.

* **D'ulcérations** du duodénum, du jéjunum ou de l'iléon

* **De sprue collagène**, caractérisé par le dépôt sous la muqueuse du grêle d'une bande de collagène.

La maladie est répandue, touchant une personne sur 200. Cependant les **formes frustes** sont de beaucoup les plus nombreuses. La concordance chez les jumeaux vrais est de 70 %, ce qui montre que la MC est polyfactorielle.

Certains anticorps sont très souvent rencontrés dans la MC :

* Anticorps antigliadine.

* Anticorps antiréticuline.

* Anticorps antiendomysium, qui contient la transglutaminase tissulaire (MOLBERG et coll. 1998).

Ces anticorps sont des IgG et surtout des IgA, ce qui suggère qu'ils sont produits par des plasmocytes locaux. Effectivement, la biopsie jéjunale révèle dans la muqueuse du grêle de nombreux plasmocytes à IgA. Mais ces anticorps sont probablement seulement témoins, dirigés contre des autoantigènes libérés par la destruction des entérocytes.

Ce sont les **lymphocytes T CD4 +** qui apparaissent comme les principaux responsables des lésions intestinales. En effet :

* L'infiltrat inflammatoire qui envahit la paroi du grêle est constitué essentiellement de lymphocytes T, dont beaucoup de T CD4 + (KARRAS et CAILLAT-ZUCMAN 1999).

* La MC offre une **association constante avec HLA**. Tous les patients possèdent au locus HLA-DQ, soit DQ2, soit DQ8, et au locus HLA-DR, soit DR3, soit DR7, soit DR4.

La MC est due à une **immunisation contre un peptide sans doute commun à la gliadine du blé, à la sécaline du seigle et à l'hordéine de l'orge** (GOGGINS et coll. 1996). (DENERY-PAPINI et coll. 2001). Ce **peptide a été identifié** par SHAN et coll. 2002). Il est contenu dans la gliadine a 2 et comporte 33 acides aminés. Il résiste à l'action des protéases gastriques, pancréatiques et intestinales. Il a activé systématiquement les lymphocytes T prélevés chez 14 patients souffrant de MC.

Le rôle de la **transglutaminase tissulaire** a été souligné par MOWAT (1998), par FARRELL et KELLY (2002). Cette enzyme provoque une **déamidation** du peptide causal de la MC. Elle transforme en position 4,6 et 7 des glutamines électriquement neutres en acides glutamiques chargés négativement. C'est cette **modification qui rendrait le peptide antigénique**.

Les entérocytes des patients expriment en fortes quantités les molécules HLA de classe II (SCOTT et coll. 1984) beaucoup plus **HLA-DR** que HLA-DQ (SOLLID 2000).

Ces diverses considérations me conduisent à proposer pour la MC, la **pathogénie** suivante : Dégradation de la gliadine par les enzymes digestives => Libération du peptide causal inoffensif => Déamidation par la transglutaminase tissulaire qui rend le peptide antigénique => Pénétration de ce peptide dans les entérocytes => Liaison du peptide à des molécules HLA-DR3 ou DR7 ou DR4 qui le transportent à la surface de l'entérocyte => Présentation du peptide aux T CD4 + => Réponse immunitaire contre ce peptide => **Destruction des entérocytes arborant le peptide** => Libération d'autoantigènes => Production d'autoanticorps témoins.

Une autre possibilité est que l'immunisation contre le peptide exogène aille atteindre par **réaction croisée** un autoantigène porté par les entérocytes.

On sait depuis longtemps que **la suppression du blé, du seigle et de l'orge entraîne la guérison de la MC**. Le régime d'exclusion doit, chez la plupart des sujets, être suivi toute la vie, sous peine de rechute.

Le modèle de la MC apporte de **solides arguments en faveur de ma conception de la pathologie auto-immune**. En effet :

* Il prouve qu'une maladie dite auto-immune peut en réalité être le résultat d'une réponse immunitaire contre un xénoantigène.

* Il prouve qu'un régime alimentaire bien choisi peut guérir une maladie auto-immune.

Enfin on a constaté depuis quelques années l'existence **d'une minorité de MC** qui ne guérissent pas par l'exclusion du blé, du seigle et de l'orge (MURRAY 1999). On met en évidence des intolérances supplémentaires au maïs et au lait. Ce sont d'excellentes indications pour le régime ancestral. J'en ai rencontré deux cas et je rapporte ici l'une de ces observations.

Observation DIV 92

Mme M..., âgée de 35 ans, vient me consulter en octobre 2002. Ses antécédents pathologiques se limitent à des **migraines**, survenant en moyenne deux fois par mois et se prolongeant deux à trois jours.

Lorsqu'elle avait 15 ans, en 1982, s'est installée une **symptomatologie** associant :

- * Une fatigue croissante.
- * Des douleurs abdominales.
- * Une diarrhée chronique.
- * Une anémie hypochrome.

Quelques années plus tard, sont apparues :

* Une neuropathie avec baisse de la sensibilité des orteils et de la joue droite.

* Une atteinte modérée des fonctions intellectuelles, avec baisse de la mémoire et difficultés de concentration.

Tous ces troubles ont persisté avec des hauts et des bas pendant de longues années, sans qu'aucun diagnostic ne soit porté. Ce n'est qu'en 1998 qu'un médecin a pensé à l'éventualité d'une MC.

Une endoscopie du grêle avec biopsies a révélé une **atrophie des villosités intestinales** et un **infiltrat inflammatoire**, riche en lymphocytes et en plasmocytes, dans la lamina-propria, confirmant le diagnostic de **maladie coéliqua**.

Parmi les anticorps caractéristiques, seuls ont été recherchés les anticorps anti endomysium d'ailleurs absents. Par contre ont été détectés des anticorps anti cellules pariétales gastriques et des anticorps dirigés contre certains antigènes thyroïdiens (thyroperoxydase, thyrobloguline). Il n'a pas été réalisé de groupage HLA.

À partir de 1998 a été instauré **le régime dit « sans gluten »**, avec suppression du blé, du seigle et de l'orge. Ce fut un **échec**. Les manifestations cliniques tout comme l'atrophie villositaire sont restées inchangées.

Le régime alimentaire originel a été mis en œuvre en 2002, durant les 10 semaines qui ont précédé la consultation. Le **succès** a été rapide et complet :

- * Disparition des symptômes digestifs.
- * Disparition des symptômes extra-digestifs.
- * Normalisation des villosités intestinales.
- * Régression de l'infiltrat inflammatoire.

Commentaires

1) 16 ans se sont écoulés entre l'apparition des signes cliniques et le moment du diagnostic. Ceci est fort regrettable, mais malheureusement banal. L'incidence de la MC est sous estimée par beaucoup de médecins,

qui laissent passer les **formes plus ou moins frustes**, de beaucoup les plus répandues.

2) Dans la MC coexistent une destruction des entérocytes, d'où une **malabsorption** et une destruction des jonctions reliant les entérocytes, d'où une **hyperperméabilité** du grêle.

La malabsorption entraîne des carences, qui expliquent la fatigue, l'anémie, la neuropathie, les problèmes intellectuels, la stéatorrhée (diarrhée grasseuse).

L'hyperperméabilité permet l'entrée dans l'organisme :

- * De diverses protéines suscitant la production des anticorps antigliadine, antiréticuline et antiendomysium.

- * De peptides antigéniques, pouvant aller s'accumuler dans tel ou tel organe et provoquer une réponse xéno-immune, considérée à tort comme auto-immune : anticorps anti cellules pariétales gastriques, anticorps anti antigènes thyroïdiens chez cette patiente.

Enfin l'**atrophie des villosités** et l'**inflammation du chorion** sont responsables des douleurs abdominales et de la diarrhée.

3) Il serait intéressant de savoir si ces formes rebelles au régime classique, mais cédant au régime ancestral, sont **analogues ou différentes de la MC habituelle**. La recherche des trois anticorps (gliadine, réticuline, endomysium) et le groupage HLA sont indiqués.

4) Les **migraines** étaient toujours présentes après 10 semaines de nutrition ancestrale. Sachant qu'elles cèdent plus de 90 fois sur 100 à la diététique, il ne faut pas s'avouer battu et attendre un délai plus long.

2. Dermatitis herpétiforme (DH)

La DH est une **dermatose bulleuse**, c'est-à-dire une éruption cutanée de petites bulles, se situant entre le derme et l'épiderme. Elle est chronique et bénigne. **Son étiologie est analogue à celle de la MC**. En effet :

- * Elle possède exactement les mêmes associations avec HLA.
- * Le même peptide de la gliadine est impliqué.

La DH est caractérisée par la présence de plusieurs autoanticorps, la plupart de type IgA. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la DH :

- * Rôle direct du xénoantigène qui franchit la barrière intestinale, passe dans le sang et va se déposer dans la peau.

- * Immunisation contre le xénoantigène qui va atteindre par réaction croisée un autoantigène cutané.

- * Formation de complexes immuns qui vont s'accumuler au niveau de la peau (THIVOLET 1994).

La suppression du blé, du seigle et de l'orge entraîne souvent la guérison de la DH.

Le modèle de la DH apporte de **solides arguments en faveur de la conception de la pathologie auto-immune**. En effet :

- * Il prouve qu'une maladie dite auto-immune peut en réalité être le résultat d'une réponse immunitaire contre un xénoantigène.

- * Il prouve qu'un peptide alimentaire peut induire une affection cutanée, siégeant à distance de l'intestin.

- * Il prouve qu'un régime alimentaire bien choisi peut guérir une maladie auto-immune.

3. Uvéite antérieure aiguë (UAA)

Également appelée **iritis** ou **iridocyclite**, l'UAA accompagne souvent la spondylarthrite ankylosante et présente comme celle-ci une association fréquente avec HLA-B27. **Ceci suggère que l'UAA a un mécanisme analogue à celui de la SPA.** Un peptide commun aux diverses bactéries impliquées dans la SPA, semblable ou différent du peptide responsable de la SPA, irait s'accumuler au niveau de la chambre antérieure de l'œil. Ce peptide, présenté par la molécule HLA-B27 aux lymphocytes T CD8 +, susciterait une réponse immunitaire allant frapper les structures oculaires qui hébergent le peptide, bientôt suivie d'une réponse inflammatoire.

Une autre possibilité est que le peptide exogène demeure extraoculaire et que la réponse immunitaire qu'il déclenche aille frapper « par réaction croisée » un peptide endogène de l'œil.

J'ai testé ma méthode nutritionnelle dans 14 **cas d'UAA**, deux isolées, les douze autres liées à une SPA. J'ai enregistré 12 succès et 2 échecs.

4. Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Le **SGB** est une **polyradiculonévrite** (inflammation de plusieurs racines des nerfs). Il n'est pas exceptionnel, avec une **fréquence d'environ 1 pour 1 000**. Depuis la disparition presque totale de la poliomyélite, il constitue la cause la plus fréquente de paralysie flasque dans les pays occidentaux (HAHN 1998).

Dans sa **forme classique**, le **SGB touche les neurones moteurs**, entraînant des paralysies et une perte des réflexes ostéotendineux. Le liquide céphalorachidien, recueilli par ponction lombaire, montre une dissociation albuminocytologique évocatrice du diagnostic: augmentation de l'albumine sans augmentation du nombre de cellules.

D'autres formes cliniques sont possibles (RADZIWILL et coll. 2002) :

- * Forme sensitivomotrice.
- * Forme sensitive pure.
- * Syndrome de Miller-Fisher : ataxie, ophtalmoplégie, aréflexie (autrement dit troubles de la marche et de l'équilibre, paralysie de muscles périoculaires, perte des réflexes ostéotendineux).

La notion classique de pronostic favorable pour le SGB doit être révisée (RAPHAËL et coll. 1999). À la phase aiguë, 30 % des patients ont besoin d'une ventilation mécanique. **5 % meurent et 10 % gardent des séquelles motrices invalidantes.**

La lésion de base du SGB est l'**inflammation démyélinisante**, frappant des foyers plus ou moins nombreux, disséminés dans le système nerveux périphérique (RAPHAËL et coll. 1999). Elle peut s'accompagner d'une **dégénérescence axonale** (HUGHES 2001) dans une minorité des cas. La démyélinisation est réversible, les altérations axonales sont souvent définitives.

Le SGB est généralement considéré comme un **état auto-immun**, où interviennent l'immunité cellulaire (lymphocytes T) et l'immunité humorale (anticorps) (VALLAT et coll. 1999). Divers agents infectieux ont été accusés d'être l'agent causal. Le plus suspecté est **Campylobacter jejuni**, car des IgA dirigées contre cette bactérie ont été détectés chez 38 % des patients (SERRATRICE 1996) (TOYKA 1999).

Les **traitements** les plus valables du SGB sont les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques (RAPHAËL et coll. 1999). Ils n'ont pas modifié le pronostic chez les sujets les plus gravement atteints.

Mon expérience du Guillain-Barré se limite à **un seul cas**. Il suffit pourtant à suggérer la valeur curative du régime ancestral.

Observation NEUR 23

Mme P... ne possède aucun antécédent personnel important. En décembre 1996, à l'âge de 36 ans, elle présente brutalement un tableau inquiétant : maux de tête, vomissements, raideur de la nuque, fatigue majeure et fièvre. On pense d'abord à une méningite, mais bientôt surviennent d'autres signes : vertiges, douleurs musculaires, douleurs articulaires et surtout :

- * Paralyse des membres inférieurs et plus modérément du membre supérieur gauche.

- * Aréflexie ostéotendineuse dans les régions paralysées.

- * Troubles sensitifs de F hémicorps gauche avec anesthésie et impressions fort pénibles de brûlures.

- * Flou visuel.

Ces manifestations neurologiques, ainsi que les données de la ponction lombaire et de l'électromyogramme, orientent vers le **diagnostic de syndrome de Guillain-Barré**. Un traitement par un antipaludéen de synthèse et un AINS est instauré, mais s'avère peu efficace. Cependant les symptômes régressent très lentement et une rémission partielle est obtenue. Malheureusement, en janvier 1999, survient une **rechute**, avec un aspect analogue à celui de la première poussée.

Cinq mois plus tard, en juin 1999, la malade adopte le régime alimentaire hypotoxique. Les manifestations neurologiques s'atténuent progressivement et assez rapidement, qu'il s'agisse du déficit moteur, des troubles sensitifs ou de l'atteinte visuelle. En avril 2000, **après dix mois de nutrition à l'ancienne, les progrès sont énormes**, sans qu'on puisse pourtant parler de guérison. Les signes de Guillain-Barré sont totalement absents au repos, en particulier le matin au lever. En cas d'efforts dans la journée, ils réapparaissent l'après-midi sous une forme discrète. Les entorses au régime sont suivies d'une petite rechute.

J'ai suivi régulièrement l'évolution de cette patiente, intelligente et motivée. En octobre 2002, alors que **le recul est supérieur à trois ans**, aucune rechute du SGB n'a été constatée. La symptomatologie se limite à une fatigabilité musculaire en fin de journée. **Le gain est estimé à 98 %**.

Commentaires

1) Le contraste entre l'évolution chronique et rebelle malgré les médicaments et l'amélioration rapide sous régime originel suggère que le **changement nutritionnel est probablement efficace dans le Guillain-Barré**. Les récurrences modérées en cas d'écart confirment cette impression.

2) Pour la pathogénie du SGB, VAN BELKUM et coll. (2001) ont évoqué des **analogies structurales** entre certains **gangliosides** du nerf périphérique et certains **lipooligosaccharides ou lipopolysaccharides** de l'enveloppe de *Campylobacter jejuni*. L'épitope commun serait **GQ1b**.

Il est donc tentant de proposer qu'un **peptide de Campylobacter jejuni** soit l'agent causal du Guillain-Barré. Ce peptide, ayant franchi la barrière intestinale, entrerait dans la circulation générale et susciterait une réponse immunitaire, celle-ci allant frapper par « réaction croisée » certaines structures du système nerveux.

La diététique agirait en éradiquant *Campylobacter jejuni* de la flore intestinale et en restaurant l'étanchéité de la muqueuse du grêle. La réponse immunitaire, n'étant plus entretenue par le passage de peptides bactériens, s'éteint et la rémission clinique s'ensuit.

Le succès enregistré dans ce cas de SGB suggère que le changement nutritionnel pourrait aussi être utile dans d'autres neuropathies auto-immunes démyélinisantes, comme la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (MAURER et coll. 2002).

5. Neuropathies périphériques idiopathiques

Ce terme correspond aux anciennes **polynévrites et polyradiculonévrites**. MREJEN et LOGAK (1996) les définissent comme une **atteinte bilatérale, symétrique et synchrone** des troncs nerveux périphériques des membres. Les troubles prédominent généralement à l'extrémité distale des membres inférieurs.

Les neuropathies périphériques sont **motrices et/ou sensibles**. Des perturbations réflexes, végétatives et trophiques peuvent s'ajouter aux symptômes de base.

Les étiologies sont multiples (BOUCHE et coll. 1998) (VALLAT et VALLAT-DECOUVELAERE 2000) : hérédité, alcoolisme, diabète, insuffisance rénale, hypoglycémie, avitaminoses, médicaments toxiques, maladies infectieuses, vascularites, hémopathies, expression à distance d'un cancer, maladies du système, pour ne citer que les principales. Toutefois, dans la plupart des cas, on ne trouve aucune cause et l'on parle de **neuropathies périphériques idiopathiques**, les seules qui nous intéressent ici.

Sur le plan anatomopathologique, on observe trois variétés de lésions (VALLAT et VALLAT-DECOUVELAERE 2000), qui peuvent d'ailleurs être associées :

- * Une **inflammation démyélinisante**, souvent réversible.
- * Des **altérations axonales**, beaucoup plus difficiles à renverser.
- * Une **atteinte des vasa nervorum**, petits vaisseaux qui nourrissent les nerfs, particulièrement visés dans les vascularites et difficilement récupérables.

Les neuropathies périphériques ont tendance à l'**aggravation progressive** et répondent en général fort mal aux traitements médicamenteux.

La plupart des auteurs les considèrent comme **auto-immunes** et de solides arguments soutiennent cette conception :

- * La présence d'un **infiltrat inflammatoire** au niveau des tuniques qui entourent le nerf : gaine de myéline et gaine de Schwann.

- * L'expression des **molécules HLA-DR** sur les cellules de la gaine de Schwann (CADONI et coll. 1986), alors que cette expression est nulle chez les témoins indemnes. Ceci suggère un rôle des lymphocytes T CD4 +.

- * La découverte fréquente d'**autoanticorps** chez les patients : anti récepteur de l'acétylcholine nicotinique chez 41 % des sujets (VERNINO et

coll. 2000) et surtout **anti gangliosides** chez 95 % des sujets (CAUDIE et coll. 1999). Ce sont des IgG et/ou des IgM dirigées contre un ou plusieurs des gangliosides suivants : GM1, GM2, GD1a, GD1b et GT1b.

Le régime alimentaire originel a été mis en œuvre chez **9 personnes** souffrant de ce type de neuropathie. Le bilan a été le suivant :

- * Deux échecs, la situation continuant à se détériorer.
- * Trois stabilisations, la tendance à l'aggravation progressive ayant été arrêtée, sans qu'il y ait toutefois de récupération.
- * Quatre améliorations franches, avec une nette atténuation des troubles moteurs et/ou sensitifs.

Le changement nutritionnel paraît donc capable d'éteindre dans la plupart des cas (ici 7 fois sur 9) **le processus qui agresse le nerf**. Cependant il ne peut pas restaurer ce qui est cassé (axones, vasa nervorum). Il est donc essentiel **d'utiliser la méthode le plus précocement possible**, avant que se constituent des lésions irréversibles.

6. La granulomatose de Wegener (GW).

La GW entre dans le groupe des **vascularites très souvent accompagnées d'ANCA** (anti neutrophil cytoplasmic antibodies), c'est-à-dire d'anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

C'est une affection rare, mais non exceptionnelle. Son **diagnostic** repose sur des critères précis, établis par l'American Council of Rheumatism (JAFFE 1997):

- 1) **Manifestations ORL** (87 %), dominées par une inflammation nasale ou buccale, avec ulcères douloureux.
- 2) **Manifestations pulmonaires** (80 %), avec :
 - * Sur les radiographies des images de nodules, d'infiltrats ou de cavités.
 - * Sur les biopsies des granulomes associés à des plages de nécrose.
- 3) **Manifestations rénales** (70 %), avec une hématurie microscopique et sur les biopsies une glomérulonéphrite nécrosante, segmentaire et focale.
- 4) **Vascularite** nécrosante et granulomateuse, touchant les artères de petit calibre et les veines.

Mais de **nombreux autres signes cliniques** peuvent être rencontrés (LHOTE et coll. 1996) :

- * Fièvre, amaigrissement (60 %).
- * Atteinte articulaire (30 %).
- * Manifestations cutanées (35 %).
- * Symptômes neurologiques (22 %).
- * Symptômes oculaires (25 %).
- * Et plus rarement, atteinte urogénitale, cardiaque ou digestive.

Sur le plan biologique, on relève principalement :

- * L'accélération de la VS (90%).
- * Une anémie de type inflammatoire (75 %).
- * Une leucocytose avec polynucléose neutrophile (90 %).
- * La présence possible du facteur rhumatoïde (45 %).
- * L'élévation de la créatininémie (43 %).

Surtout on détecte presque constamment des ANCA qui, dans la technique d'immunofluorescence indirecte, entraînent presque toujours

une **fluorescence diffuse du cytoplasme** et sont **dirigés contre la protéinase 3 (PR3)** (GROSS et TRABANDT 1999).

L'évolution spontanée de la GW est redoutable, avec une **mortalité de 82 % à un an** (MAHR et GUILLEVIN 2001). Heureusement, le traitement associant **cytophosphamide et corticoïdes** est très souvent efficace. Hélas des rechutes sont possibles et le **pronostic à distance reste réservé**, la survie moyenne étant de 8 ans et demi.

La GW est classée comme **auto-immune**. Certains auteurs considèrent les ANCA **comme pathogènes** et leur attribuent un rôle dans la genèse des lésions vasculaires. En effet l'injection d'anticorps anti PR3 à la souris induit une vascularite au niveau des reins et des poumons (KRAUSE et coll. 2000). Les ANCA agiraient :

- * D'une part sur les polynucléaires neutrophiles (RADFORD et coll. 2001) (GROSS et TRABANDT 1999), en facilitant leur adhésion à l'endothélium vasculaire, leur migration à travers l'endothélium et en les poussant à libérer des substances toxiques pour la paroi vasculaire.

- * D'autre part sur les monocytes (WEIDNER et coll. 2001) en les stimulant, ce qui provoque la libération de radicaux libres.

- * Enfin en formant des complexes immuns avec la protéinase 3, lesquels complexes s'accrochent aux cellules endothéliales et induisent la nécrose de la paroi vasculaire.

Dans la GW, on soupçonne un rôle causal du **staphylocoque doré** (HAMIDOU et coll. 2001). La réponse immunitaire dirigée contre certains antigènes de cette bactérie pourrait s'exercer par **réaction croisée** contre certains antigènes des polynucléaires neutrophiles, d'où la production d'ANCA.

Sachant que le staphylocoque doré peut se développer dans l'intestin grêle, il m'a paru logique d'essayer le régime alimentaire ancestral chez **3 malades** atteints de GW. Chez deux de ces sujets, il m'est impossible de juger des effets du changement nutritionnel car ils prennent aussi des corticoïdes et des immunosuppresseurs, avec de surcroît des **antibiotiques** au long cours, le premier pour stériliser un abcès au poumon, le second pour éradiquer un bacille pyocyanique rebelle. J'ai déjà expliqué (chapitre 3, figure 7) comment les antibiotiques, en agressant la muqueuse du grêle et en perturbant la flore intestinale, pouvaient empêcher les effets de ma méthode.

L'unique observation restante est toutefois amplement suffisante pour suggérer que la GW pourrait bien être une excellente indication du régime originel.

Observation VASC 3

M. P..., âgé de 53 ans, exerce la profession d'instituteur et possède aussi un excellent talent de violoniste. Il vient me consulter en août 1999 pour une GW particulièrement sévère.

Il n'existe aucun antécédent pathologique, en dehors d'une **hypercholestérolémie** aux environs de 3 grammes. La vascularite a débuté en 1992 par des manifestations ORL : rhinite croûteuse chronique, pharyngites et angines récidivantes. En 1996, la situation s'aggrave avec constitution du **tableau clinique** suivant :

- * Aggravation des signes ORL, auxquels s'ajoute une sinusite.
- * Fatigue marquée.
- * Fébricule.
- * Douleurs articulaires.
- * Douleurs musculaires à l'effort.
- * Troubles de la sensibilité avec une hypoesthésie à la cuisse droite et des paresthésies disséminées.
- * Conjonctivite.
- * Chondrite de l'oreille gauche.

En 1997, une hospitalisation permet de découvrir plusieurs **perturbations biologiques** :

- * Accélération de la VS à 16 et élévation de la CRP à 18 mg.
- * Leucocytose avec neutrophilie.
- * Hématurie microscopique et protéinurie autour de 8 g/24 heures indiquant une touche rénale. Celle-ci est confirmée par la biopsie qui révèle une glomérulonéphrite nette.
- * Présence d'ANCA au titre de 1/500, avec une **fluorescence cytoplasmique**.

Le diagnostic de granulomatose de Wegener est alors porté, amplement justifié par les signes cliniques et les signes biologiques. On administre alors, successivement ou en association, les **médicaments classiques** : corticoïdes, cyclophosphamide, methotrexate, bactrim.

Malheureusement, les résultats sont médiocres. **L'état du patient se détériore peu à peu**. Il ne peut plus se tramer, il a du mal à lever la tête et met trois minutes pour passer de la position assise à la position debout. M. P... se juge condamné et ne se donne **plus que quelques mois de vie**. D'après son épouse, cette opinion est justifiée.

La mise en œuvre de **l'alimentation hypotoxique** est suivie d'une **rapide amélioration**. En six mois, presque tous les symptômes disparaissent. Il persiste seulement :

- * Un écoulement nasal postérieur.
- * Des troubles sensitifs mineurs.
- * Une protéinurie réduite à 0, 10 g/24 heures.

Les médicaments se limitent à 5 mg de Cortancyl. **M. P... a repris une vie normale**. Il joue longuement du violon et fait des randonnées en vélo. Ce beau résultat se maintient en 2002, avec un recul de trois ans.

Commentaires

1) Il sera intéressant de **doser prochainement les ANCA** chez ce patient presque guéri. La chute du titre ou la disparition de ces anticorps serait en faveur de leur rôle pathogène, le maintien du titre les relèguerait au rôle de simples témoins.

2) J'ai pu vérifier à plusieurs reprises que M. P... pratiquait de façon très scrupuleuse mes prescriptions diététiques. **Bien suivre le régime est évidemment essentiel pour espérer un succès**. Ce comportement parfait du malade est lié à deux facteurs :

- * **Ses qualités personnelles** : l'intelligence qui lui fait comprendre ma conception de l'auto-immunité, le perfectionnisme qui lui a fait connaître et

éviter tous les pièges de ce programme alimentaire, enfin une volonté sans faille de guérir.

* **L'aide de son épouse**, qui applique elle aussi ma méthode, qui a fort bien assimilé mes théories et qui soutient quotidiennement les efforts de son mari. Elle l'accompagne même dans ses concerts, car elle joue très bien du piano.

À la lueur de cet exemple, je voudrais faire comprendre **l'importance de l'entourage dans la conduite du régime**. Un patient critiqué par les membres de sa famille, par ses amis, par son médecin, aura du mal à appliquer sans défaillance mes recommandations. La coopération ou au moins une attitude bienveillante du conjoint, des proches, du praticien de famille sont certainement des atouts non négligeables.

7. La périartérite noueuse (PAN)

Le nom de périartérite est mal choisi, car la PAN est en fait une **panar-térite** avec inflammation de toutes les parois des **artères de moyen et de petit calibre**, marquée par un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles et une nécrose fibrinoïde (DE BANDT et MEYER 1996).

Les **manifestations cliniques** les plus fréquentes sont la fièvre, l'amaigrissement, la neuropathie périphérique, les douleurs musculaires et les douleurs articulaires. Selon la localisation des lésions vasculaires, certains organes peuvent être touchés : peau, tube digestif, rein, myocarde, système nerveux central (COHEN et GUILLEVIN 2000).

Le **bilan biologique** révèle un syndrome inflammatoire (VS et CRP nettement élevées), inconstamment des ANCA et une éosinophilie. **L'artériographie** détecte souvent de nombreux microanévrismes et des occlusions segmentaires. La **biopsie cutanée** ou musculaire affirme le diagnostic.

La PAN est quelquefois induite par le virus de l'hépatite B. Le plus souvent, elle est **idiopathique** et considérée comme **auto-immune**. Les **traitements** sont essentiellement les corticoïdes et les immunosuppresseurs, le plus souvent le cyclophosphamide. Ils ont amélioré le pronostic. Mais la **mortalité** est encore de 18 % à 5 ans (COHEN et GUILLEVIN 2000).

La PAN est assez rare, mais j'ai récemment eu l'occasion d'en rencontrer un cas. Je rapporte ici cette observation.

Observation DIV 93

M. A..., âgé de 66 ans, souffre depuis 30 ans d'une **bronchite chronique**, qui s'est progressivement aggravée sans heureusement entraîner de dilatation des bronches. Il a reçu à chaque poussée de fortes doses d'antibiotiques. Depuis 10 ans, des **crises d'asthme** compliquent la bronchite et ont été traitées par corticoïdes. Les deux affections bronchiques sont responsables d'une insuffisance respiratoire modérée, avec **essoufflement à l'effort**.

En décembre 1997, s'est installé rapidement **un tableau** comportant :

- * Amaigrissement de 15 kilos en quelques semaines.
- * Myalgies intenses des quatre membres.
- * Arthralgies multiples des quatre membres.
- * Neuropathie périphérique des quatre membres, avec troubles sensitifs et déficit moteur.

- * Augmentation franche de la VS et de la CRP.
- * Excès d'éosinophiles dans le sang.

Une **biopsie musculaire** a permis de porter le diagnostic de PAN.

Le **traitement** a compris en permanence des corticoïdes et, par périodes l'endoxan, le méthotrexate et les immunoglobulines intraveineuses. Ces médicaments ont été **efficaces**, puisqu'ils ont ramené le poids à la normale, fait cesser les myalgies et les arthralgies, normalisé la VS, la CRP et le taux d'éosinophiles. Mais ils ont provoqué **certaines effets néfastes** :

- * Déficit immunitaire séquellaire des prises d'immunosuppresseurs, responsable d'une pneumonie bactérienne grave, qui a cependant guéri.
- * Ostéoporose.

D'autre part, la **neuropathie périphérique** a persisté presque inchangée aux membres inférieurs. Les explorations confirment l'atteinte des nerfs sciatique poplité externe et sciatique poplité interne.

M. A... applique scrupuleusement le **régime alimentaire hypotoxique** à partir de janvier 2003. Trois mois plus tard, **les résultats sont spectaculaires** :

- * Aucun épisode de bronchite n'a été observé.
- * Aucune crise d'asthme n'est à signaler.
- * L'essoufflement à l'effort à disparu.
- * La neuropathie périphérique a diminué de 90 %, aussi bien sur le plan sensitif que sur le plan moteur.

Commentaires

1) **La bronchite chronique et l'asthme ne sont pas incurables.** Ce sont des pathologies d'élimination qui cèdent 98 fois sur 100 à un mode nutritionnel bien choisi. Les cures répétées **d'antibiotiques et de corticoïdes** ont probablement contribué à la dégradation de la muqueuse du grêle, ce qui pu faire le lit de la PAN.

2) **Les corticoïdes et les immunosuppresseurs ont sauvé la vie du patient**, en atténuant nettement les lésions artérielles. Cependant ils n'ont pas été anodins, entraînant des **séquelles définitives** : déficit immunitaire et ostéoporose. De plus, ils n'ont pu régler le problème de la neuropathie périphérique.

3) Cette neuropathie paraît liée à l'atteinte des **vasa nervorum**, minuscules artéριοles chargées d'irriguer les nerfs. Le **régime originel** est capable de **normaliser** en grande partie, voire en totalité (l'avenir nous le dira) ces petits vaisseaux qui résistaient à l'action des médicaments. De surcroît, la diététique ne fait courir **aucun danger**.

8. Néphropathie à IgA

Également appelée **maladie de Berger**, elle est la **plus répandue des glomérulopathies** (atteinte des glomérules rénaux). Elle est caractérisée par des **dépôts d'IgA au niveau des glomérules**, plus précisément au niveau du tissu appelé **mésangium** (BERTHOUX 1995). Elle évolue progressivement, plus ou moins vite selon les sujets, vers l'**insuffisance rénale chronique**. Aucun des nombreux médicaments qui ont été proposés ne peut enrayer cette aggravation inexorable.

Plusieurs éléments suggèrent que des déchets bactériens ou alimentaires d'origine intestinale peuvent être responsables de cette affection, qui semble donc xénoimmune plutôt qu'auto-immune :

1) Il est difficile d'incriminer des IgA isolées, car celles-ci n'ont aucune tendance à se déposer dans les glomérules, comme on le constate chez certains malades dont le sang est très riche en IgA (myélome à IgA, certains SIDA) (ALAMARTINE 1995).

2) Les IgA qui interviennent dans la maladie de Berger sont probablement sécrétées par des plasmocytes au niveau de la muqueuse du grêle. Rappelons qu'on distingue deux variétés d'IgA :

* Les IgA1, fabriquées dans la moelle osseuse, qui sont des monomères (molécules uniques).

* Les IgA2, fabriquées au niveau des muqueuses, qui sont des dimères (molécules doubles), les deux IgA étant reliées par la pièce sécrétoire et par la chaîne J (figure 16).

ALAMARTINE (1999) pense que les IgA qui s'accumulent dans les glomérules rénaux sont des IgA1, car elles sont dépourvues de la pièce sécrétoire que les IgA2 acquièrent lors de la traversée d'une muqueuse. Mais ces IgA possèdent la chaîne J, ce qui en fait des dimères. À mon avis, il s'agit **d'IgA2 produites au niveau de l'intestin, mais qui n'ont jamais franchi la muqueuse**. Ces IgA2 ont rencontré des protéines antigéniques venues de la lumière digestive à travers l'épithélium intestinal. Elles ont formé avec ces protéines alimentaires et/ou bactériennes des **complexes immuns** passés ensuite dans le sang.

3) Dans le mésangium, on ne trouve pas seulement des IgA, mais aussi des IgG (souvent), des IgM (parfois), la fraction C3 du complément (toujours) (PETTERSON 1997) et surtout de multiples variétés d'antigènes bactériens ou alimentaires (SATO et coll. 1990).

4) La maladie de Berger est associée beaucoup plus souvent que ne le voudrait le hasard avec la SPA, le Crohn, la rectocolite hémorragique, la maladie coéliqua et la dermatite herpétiforme. Le point commun à ces divers désordres paraît être **une perméabilité exagérée de la muqueuse du grêle**.

La pathogénie de la néphropathie à IgA pourrait dès lors être la suivante (figure 41) :

* Chez des individus génétiquement prédisposés, augmentation de la perméabilité intestinale sous l'impact de l'alimentation moderne et d'une flore bactérienne modifiée.

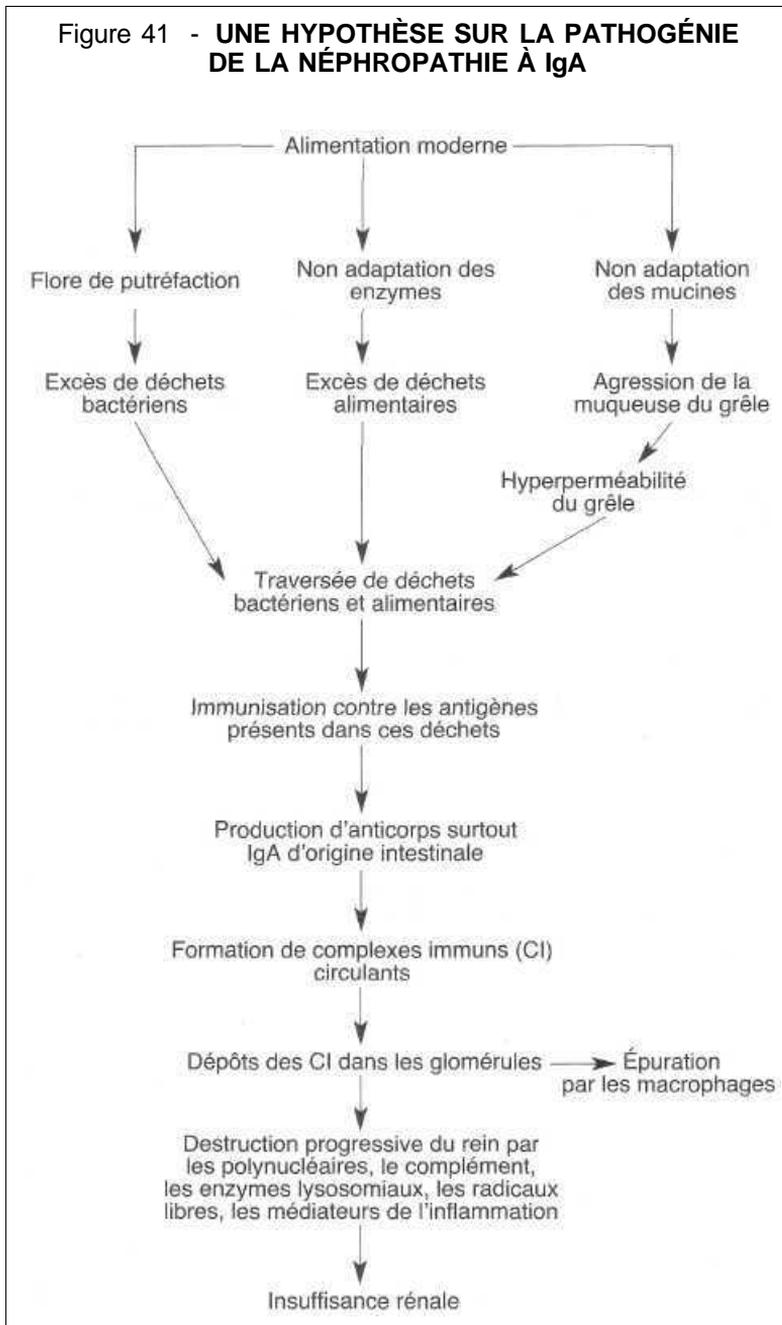
* Traversée de protéines et de peptides, les uns bactériens, les autres alimentaires.

* Réponse immunitaire contre ces hétéro-antigènes, avec production d'une forte quantité d'IgA, mais aussi d'autres anticorps.

* Formation de complexes immuns antigène + anticorps qui circulent dans le sang.

* Dépôt des complexes immuns dans les capillaires glomérulaires, sur et sous les cellules endothéliales, favorisé par la pression sanguine 4 fois plus forte dans les capillaires glomérulaires que dans les capillaires banaux.

Figure 41 - **UNE HYPOTHÈSE SUR LA PATHOGÉNIE DE LA NÉPHROPATHIE À IgA**



* Sur les anticorps des complexes immuns viennent se fixer les divers facteurs du complément, les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques. Les cellules voisines des complexes immuns sont lésées par l'action lyrique du complément, la libération d'enzymes lysosomiales, la libération de radicaux libres et la sécrétion de médiateurs de l'inflammation.

Il paraît donc **logique** de proposer le **régime hypotoxique** dans la maladie de Berger, pour **tarir le flux de molécules antigéniques issues de l'intestin**. Ceci dans le but de freiner, voire d'arrêter les arrivages de complexes immuns dans les glomérules. Il est intéressant de vérifier si les neutrophiles et les macrophages sont capables de phagocyter les complexes immuns déjà déposés, ce qui permettrait éventuellement de rétablir le fonctionnement de certains glomérules.

La diététique est actuellement pratiquée par **8 patients** (7 hommes et une femme) atteints de néphropathie à IgA. Les signes principaux de l'atteinte rénale sont l'hématurie microscopique, la protéinurie et plus inconstamment l'hypertension artérielle, mais ils n'ont pas une grande valeur pronostique. Le meilleur moyen d'apprécier l'état du rein est le **dosage de la créatinine** dans le sérum. C'est ce paramètre que j'ai utilisé pour dresser un bilan des résultats (tableau XVII). Celui-ci se solde par **un échec et sept succès**.

Tableau XVII - **RÉSULTATS DE LA DIÉTÉTIQUE CHEZ 6 PATIENTS ATTEINTS DE NÉPHROPATHIE À IgA**

Numéro du malade	Créatinine en mg avant régime	Créatinine en mg sous régime	Recul
1	36	35	4 ans
1	36	43	5 ans et 6 mois
2	21	18	3 ans et 6 mois
3	15	12	1 an et 3 mois
4	15	11	1 an et 2 mois
5	20	20	6 mois
6	20	16	6 mois

Le malade numéro 1 a été dédoublé pour montrer l'efficacité du régime d'exclusion pendant 4 ans, puis la détérioration du rein survenue ensuite.

L'échec concerne un homme de 45 ans, chez lequel la maladie de Berger ne fait aucun doute, les anomalies urinaires évocatrices ayant été confirmées par la **biopsie rénale**. Malgré un régime alimentaire très bien appliqué, l'état du rein s'est progressivement détérioré. La créatinine est passée de 19,7 mg en avril 1997 à 48,4 mg en décembre 2001. Une transplantation rénale est à prévoir. Seule satisfaction : la disparition du rhume des foins.

Si l'on considère les six derniers succès enregistrés chez des malades, avec une créatininémie supérieure à la normale (plus de 13 mg), mais pas trop élevée, on n'observe que le taux de créatinine reste stable chez un sujet et diminue de 3 ou 4 mg chez les autres sujets. Ceci montre que :

1) **Le régime ancestral est capable d'arrêter l'évolution classiquement inexorable de la maladie de Berger.**

2) La diminution de 3 ou 4 unités du taux de créatinine indique une **possibilité de récupération de certains glomérules, enflammés mais non détruits.**

3) Il demeure impossible d'abaisser la créatininémie au-dessous d'un certain seuil. Ceci prouve que certains glomérules sont définitivement détruits.

Je vais maintenant narrer de façon plus détaillée l'histoire du patient numéro 1, qui constitue le cas le plus ancien et aussi le plus grave.

Observation BERG 2

M. N..., professeur d'éducation physique, ne présente aucun antécédent pathologique important. Ses ennuis commencent à l'âge de 28 ans, où il va développer une maladie de Berger, suivie sept ans plus tard d'une rectocolite hémorragique.

L'affection rénale a débuté en 1985 par une hématurie microscopique, accompagnée bientôt d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie d'environ 1 gramme par 24 heures. Une ponction biopsie de rein affirme le diagnostic de **néphropathie à IgA**. En 1990, un test estime que 50 % des glomérules sont détruits.

Le taux de créatinine dans le sérum, mesure fidèle de la valeur fonctionnelle du rein, **ne cesse d'augmenter**. De 10 mg en 1985, il passe à 17 mg en 1990, 28 mg en 1993 et 35 mg en 1994.

En 1992, une **rectocolite ulcérohémorragique** (RCUH) vient encore compliquer la situation. Les selles deviennent trop liquides, contenant du sang et des glaires. Une coloscopie avec biopsie met en évidence des lésions de RCUH, débutant à 25 cm de l'anus et s'étendant sur la partie haute du rectum et la partie basse du sigmoïde.

Pratiquement indifférente aux divers médicaments essayés, la RCUH évolue par poussées du mois de novembre au mois de mai (7 mois) séparées par des rémissions entre juin et octobre (5 mois).

M. N.... vient me consulter en décembre 1994 dans cet état assez inquiétant. Il applique avec beaucoup d'assiduité ma méthode nutritionnelle. Quatre ans plus tard, les résultats sont les suivants :

* **Le bilan rénal est analogue à celui de décembre 1994**, avec une créatininémie à 35 mg, une clearance de la créatinine à 0,41 mg/litre et une protéinurie de 24 heures à 0,48 g.

* **La RCUH**, qui a d'abord paru résistante au changement de nourriture, **est peut-être en cours d'amélioration**. Une rémission complète se poursuit depuis 13 mois, la plus longue jamais observée depuis le début de l'affection.

* Le patient se sent cliniquement en pleine forme.

Hélas, 18 mois après ce contrôle, soit après 5 ans et demi d'évolution, alors que le malade ne se plaint de rien sur le plan clinique, on constate une hausse de la créatinine à 43 mg, indiquant une aggravation des lésions. On craint alors une évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale, obligeant à recourir à l'hémodialyse (rein artificiel) ou à la transplantation de rein. Mais 14 mois plus tard, la créatinine est toujours bloquée à 43 mg. Il s'agit donc **d'un nouveau palier**.

Commentaires

1) Le problème de la RCUH sera considéré dans son ensemble au chapitre 26.

2) Quand le rein présente des lésions graves, comme chez M. N..., **on**

peut craindre une détérioration à long terme, même en l'absence de nouvelles agressions par des complexes immuns. On peut se trouver dans une situation analogue au rejet chronique qui détruit le greffon rénal. Lorsqu'il ne reste plus que 30 % des glomérules, ceux-ci sont obligés d'effectuer le travail normalement réparti entre 100 % des glomérules. Les glomérules sont donc surchargés de besogne et peuvent mourir d'épuisement. La destruction est d'origine mécanique et non plus immunologique.

3) **Il est donc capital de commencer le traitement diététique à un stade précoce**, lorsque la grande majorité des glomérules sont encore indemnes ou seulement enflammés.

4) Le facteur détériorant le rein, qui a fait passer du premier palier, avec une créatinine à 35 mg, au second palier, avec une créatinine à 43 mg, reste inconnu. On peut évoquer des stress, une infection bactérienne, une infection virale, entre autres possibilités.

5) Quand il est venu me consulter, M. N... était promis au rein artificiel dans l'année à venir, selon les prévisions des néphrologues. Bien que la diététique ait été entreprise à un stade trop avancé, il a cependant gagné de précieuses années.

6) Si M. N... doit avoir un jour recours à **une transplantation rénale**, il faut qu'il sache qu'à long terme, la néphropathie à IgA attaque presque à tout coup le greffon (VAN DEN BOOG et coll. 1999). Ceci n'est pas surprenant, car l'hyperperméabilité intestinale induite par l'alimentation moderne persiste, constituant le facteur causal majeur de la maladie de Berger. **Le régime ancestral sera la meilleure protection contre cette récurrence.**

9. Maladie de La Peyronie

Cette affection est caractérisée par une réaction immunitaire et inflammatoire dirigée contre **certaines structures conjonctives du pénis** et engendrant un processus de **sclérose** et de **calcification** (HAUCK et WEIDNER 2001). La verge, normale au repos, devient douloureuse et déformée à l'érection. Les zones sclérosées forment des masses perceptibles et **les rapports sexuels sont difficiles ou impossibles**. L'évolution spontanée est très rarement favorable et le tableau clinique persiste, à l'état chronique. Les multiples traitements médicaux et chirurgicaux proposés sont peu satisfaisants.

J'ai eu l'occasion de prescrire le régime d'exclusion à **5 sujets** atteints de maladie de La Peyronie. Une **nette amélioration** a toujours été obtenue en quelques mois. Sur le plan génital, on note une régression progressive des déformations et des masses de sclérose, alors que les rapports sexuels qui étaient impossibles sont devenus réalisables sans douleurs. Même dans un cas où la situation paraissait désespérée, puisque le pénis était coudé, avec un **angle de 90°**, les progrès ont été nets et la déformation ne constitue plus qu'un **angle de 20°**.

10. Maladie de Horton

Également appelée **artérite temporale** ou **artérite à cellules géantes**, la maladie de Horton touche :

- * Presque uniquement les sujets de race blanche.
- * **Presque toujours les sujets de plus de 50 ans.**

* Est assez souvent associée aux gènes HLA-DR4.

Les principaux signes cliniques (ROBLOT 1999) (GÉNÉREAU 2001) sont la fièvre, l'altération de l'état général, les **maux de tête** intenses et tenaces, un rhumatisme inflammatoire de type PPR, une artère temporale hypertrophiée, indurée, tortueuse, dont le pouls a diminué ou disparu. La VS est presque toujours très élevée. Le risque majeur est constitué par les **complications oculaires**, pouvant conduire à la cécité.

En cas de doute, le diagnostic est affirmé par la **biopsie de l'artère temporale superficielle**. L'examen histologique révèle une inflammation de toutes les parois du vaisseau, avec un infiltrat de leucocytes où dominent les **macrophages**, dont certains sont transformés en cellules géantes. Pour WEYAND et GORONZY (1999), la réponse immunitaire initiale frappe les **vasa vasorum**, artérioles nourricières du vaisseau, au niveau de l'adventice (tunique externe de l'artère).

Les **lymphocytes T CD4 +** activés, mis en évidence au niveau des lésions, pourraient être stimulés par un peptide bactérien. **Chlamydia pneumoniae** a été incriminé par WAGNER et coll. (2000). Ceci suggère une possible utilité du **régime alimentaire hypotoxique**.

Mon expérience dans le Horton se limite à **trois patients**, ce qui n'autorise pas des conclusions définitives. Cependant, ma première impression est que le changement nutritionnel a probablement des **effets positifs**. Une des malades, présentant une forme assez sévère, a pu supprimer les corticoïdes après 7 mois de régime et se porte fort bien 14 mois plus tard.

Étant donné la menace de cécité que fait planer le Horton, il faut toujours garder des **corticoïdes** à portée de main, au cas où une poussée imprévue surgirait.

11. Maladie d'Addison auto-immune

La maladie d'Addison correspond à l'**insuffisance des glandes surrénales**. Relativement rare, elle peut être due à de multiples causes, dont deux se détachent nettement : la tuberculose autrefois dominante et l'auto-immunité aujourd'hui au premier rang (JOLY et coll. 1998). Dans l'Addison auto-immun, une **réaction immunitaire détruit progressivement les glandes**, qui sont remplacées par du tissu fibreux. Les médicaments ne peuvent s'opposer à cette évolution. Heureusement, on peut compenser le déficit en hormones surrénaliennes en administrant des **glucocorticoïdes** et de petites doses de **minéralocorticoïdes**.

J'ai récemment eu l'occasion de traiter une patiente souffrant de cette affection et j'en rapporte l'observation.

Observation DIV 89

Mme P..., âgée de 53 ans a pour seuls antécédents des **migraines** anciennes, typiques, survenant en moyenne deux fois par mois et depuis 1995 des **insomnies**.

À partir de janvier 2002, s'installent **une série de symptômes**, qui s'aggravent progressivement :

- * Asthénie marquée, responsable de fréquents malaises.
- * Anorexie intermittente.

- * Amaigrissement de 14 kilos.
- * Arthralgies d'un coude et d'un genou.
- * Perturbations du transit intestinal.
- * Tendance à l'hypotension artérielle.
- * Propension à manger du sel.

Ce tableau est évocateur d'une maladie d'Addison (BERTHERAT 2002), malgré l'absence de mélanodermie. C'est ce que pense son endocrinologue, qui demande des **examens complémentaires**, dont les résultats sont les suivants :

- * Taux de sodium sanguin à la limite inférieure de la normale (1).
- * Taux de potassium sanguin à la limite supérieure de la normale (1).
- * Taux de cortisol normal, mais n'augmentant pas après injection d'ACTH (1).
- * Taux d'ACTH 11 fois plus élevé que la normale (1).
- * Présence d'anticorps anti 21 hydroxylase à la dose de 8,4 unités (2).
- * Présence d'anticorps anti corticosurrénale au titre de 1/256 (2).

Les examens suivis de (1) confirment le diagnostic **d'Addison**. Bien que l'hypophyse sécrète de fortes quantités d'ACTH pour stimuler la surrénale, celle-ci ne répond plus. Les examens suivis de (2) révèlent qu'il s'agit bien d'un Addison **auto-immun**.

Au début d'octobre 2002, la malade, mise au courant du diagnostic, refuse les corticoïdes et opte pour ma **méthode nutritionnelle**. Six mois plus tard :

- * Les insomnies sont inchangées.
- * Les migraines sont presque éteintes.
- * Huit kilos ont été repris.
- * L'appétit est normal.
- * L'asthénie a progressivement disparu.
- * Les arthralgies n'existent plus.
- * Les troubles digestifs se sont corrigés.
- * La tension artérielle s'est normalisée.

L'évolution clinique est donc très rassurante. J'ai demandé un dosage du sodium, du potassium et du cortisol, dont les résultats ne me sont pas parvenus alors que je rédige ce texte.

Commentaires

1) Les **insomnies** sont d'origine très variée. Certaines, où intervient un encrassement des cellules cérébrales, bénéficient de la diététique. D'autres sont résistantes.

2) Les **migraines**, comme nous le verrons dans un chapitre ultérieur, peuvent s'expliquer par un encrassement. Elles cèdent 93 fois sur 100 au régime hypotoxique.

3) **L'Addison auto-immun** doit être provoqué par un **xénopeptide**, alimentaire ou bactérien, puisqu'il s'avère réversible sous nutrition originelle. Encore faut-il **intervenir précocement**, avant que la destruction des surrénales soit trop avancée.

B. MALADIES OU LA DIÉTÉTIQUE A UNE EFFICACITÉ DOUTEUSE, MÉDIOCRE OU NULLE

1. Thyroïdite de Hashimoto

Cette affection est **répandue**, touchant 2 % des Occidentaux, presque toujours des **femmes**. Elle passe souvent par deux phases : un gonflement plus ou moins douloureux de la thyroïde, suivi d'une atrophie. Elle aboutit généralement à une **insuffisance de la glande**, que l'on peut compenser par l'administration d'hormones thyroïdiennes.

La thyroïdite de Hashimoto est d'origine auto-immune, comme l'indiquent :

- * L'association assez fréquente avec **HLA-DR3** ou **HLA-DR5**.
- * L'invasion de l'ensemble de la thyroïde par un **infiltrat de lymphocytes et de plasmocytes**.
- * **L'expression aberrante** des molécules HLA de classe II sur les thyrocytes.
- * La présence d'**autoanticorps** antithyroglobuline (70 %) et/ou anti-thyréopéroxydase (90 %) et/ou bloquant le récepteur de la TSH (25 %).

Le régime alimentaire ancestral a été mis en œuvre chez 15 **femmes** souffrant d'un Hashimoto. Les bénéfices ont été inconstants et modérés.

Commentaires

La thyroïdite est, à mon avis, **xénoimmune**. L'agent causal est un **peptide antigénique** bactérien ou alimentaire, en provenance de l'intestin grêle et venu s'accumuler dans les thyrocytes. Ce peptide est présenté par les **molécules HLA-DR** aux **lymphocytes T CD4 +**. La **réponse immunitaire** dirigée contre le peptide causal et la **réponse inflammatoire** qui la suit vont léser les cellules thyroïdiennes. Quant aux autoanticorps, ils ne sont que des témoins de cette **destruction**, à l'exception des anticorps bloquant le récepteur de la TSH.

Les **résultats médiocres** du changement nutritionnel sont dus pour moi à la **rapidité du processus de lyse des thyrocytes**. Quand les patients viennent me consulter, en général la plupart des cellules glandulaires sont détruites. Or si le régime est souvent capable d'éteindre la maladie auto-immune, il ne peut pas ressusciter les cellules mortes.

2. Purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI)

Le PTI est caractérisé par une chute importante du nombre de plaquettes dans le sang, dite **thrombocytopénie**, alors que la lignée plaquettaire fonctionne normalement dans la moelle osseuse. Autrement dit, les **plaquettes** sont produites correctement, mais une fois passées dans le sang, elles **sont détruites trop rapidement**. À l'état physiologique, le nombre des plaquettes se situe entre 150 000 et 300 000 par mm³. Quand ce chiffre tombe au-dessous de 10 000 ou de 5000, le **danger d'hémorragies** est grand, et peut être mortel.

Le PTI est **auto-immun**. On trouve chez la plupart des patients des **autoanticorps antiplaquettes**. On dispose de traitements très souvent effi-

caces. Dans un premier temps, on prescrit généralement des **corticoïdes** pour refrener la réponse immunitaire. En cas d'échec, on réalise une **splénectomie** (ablation de la rate), car cet organe est le principal destructeur des plaquettes.

J'ai testé ma méthode nutritionnelle chez **5 patients** atteints de PTI. Je n'ai observé **aucun effet**, le nombre des plaquettes restant totalement indifférent à la diététique appliquée pendant plusieurs mois.

Commentaires

Comment expliquer que le régime hypotoxique, si souvent et si profondément bénéfique dans de nombreuses affections auto-immunes, soit ici totalement inefficace ?

Je pense que le PTI est une maladie particulière, comme le suggère **l'absence d'association avec les gènes HLA**, fort rare dans les pathologies auto-immunes.

Alors que toutes les maladies que nous avons étudiées jusqu'à présent paraissaient **xénoimmunes**, le peptide antigénique causal venant de l'environnement, **le PTI pourrait bien être vraiment auto-immun**, le peptide antigénique causal venant du « soi ». Le retour à l'alimentation ancestrale parvient souvent à faire disparaître de la lumière digestive les peptides exogènes, mais ne peut évidemment pas agir sur les antigènes appartenant au patient.

3. Myasthénie

La myasthénie est une affection rare, touchant trois femmes pour un homme, survenant souvent avant 40 ans. Elle est nettement corrélée au gène HLA-DR3. Elle se manifeste par **une faiblesse et une fatigabilité musculaire anormale**, qui augmentent avec l'exercice et diminuent avec le repos. Elle souvent associée à une hyperplasie du thymus ou à un thymome (tumeur bénigne du thymus). L'évolution se fait par poussées, séparées par des rémissions.

Il existe une **anomalie de la jonction entre le nerf et le muscle**. À ce niveau, l'acétylcholine se fixe normalement sur son récepteur (AChR). Celui-ci constitue un canal cationique. La liaison de l'acétylcholine au AChR entraîne l'ouverture du canal pendant une milliseconde et permet l'entrée dans la cellule musculaire d'environ 50 000 cations, en majorité Na⁺, ce qui provoque une dépolarisation membranaire, nécessaire pour la contraction de la fibre musculaire (GAJDOS et coll. 1997). L'acétylcholine est ensuite rapidement détruite par une enzyme, la cholinestérase.

Dans la myasthénie, **de nombreux AChR sont perdus**. Ceci est attribué à des **autoanticorps anti-AChR**, présents chez 80 à 90 % des myasthéniques. D'après EYMARD et CHILLET (1997), ces anticorps agissent par trois voies :

- * Blocage du site de fixation de l'acétylcholine.
- * Dégradation accélérée du AChR.
- * Destruction, en conjonction avec le complément, de la membrane post synaptique.

Le traitement de la myasthénie s'appuie, d'une part sur les inhibiteurs de la cholinestérase, d'autre part sur les immunosuppresseurs.

La myasthénie rappelle par certains points le Basedow, avec un rôle initial des lymphocytes T qui infiltrent en grand nombre les muscles, un rôle ultérieur des lymphocytes B et la production d'un **anticorps contre un récepteur membranaire**. La différence est que, dans le Basedow l'anticorps est stimulant, alors qu'ici il est **bloquant**.

Il est possible que l'anticorps responsable soit un **xénoanticorps dirigé contre un antigène bactérien** ayant franchi la barrière intestinale, cet anticorps allant frapper par réaction croisée les AchR. En effet STEFANSSON et coll. (1985) ont testé des anticorps monoclonaux anti AchR sur les protéines de dix espèces de bactéries et ont constaté les **homologies** entre certaines régions du AchR et certaines protéines d'*Escherichia coli*, de *Klebsiella pneumoniae* et de *Proteus vulgaris*.

Dans cette hypothèse, un régime alimentaire pourrait s'avérer utile dans la myasthénie. J'ai eu l'occasion de tester mes principes diététiques chez **deux patients. Les résultats ont été partiels**. Les signes cliniques de myasthénie ont diminué et la pyridostigmine (inhibiteur de la cholinestérase) n'est plus administrée que par intermittence. Cependant la maladie reste présente, prête à repartir en cas de stress ou d'excès de travail. Sachant que la myasthénie a souvent des fluctuations spontanées, **il est difficile d'apprécier l'action du régime**.

Commentaires

Deux de mes confrères m'ont signalé chacun un cas de myasthénie qui a paru clairement améliorée par ma méthode. Cependant, il peut aussi s'agir de rémissions spontanées et le doute persiste. Un nombre beaucoup plus grand d'observations devront être rassemblées pour parvenir à des conclusions plus fermes.

Si la myasthénie devait s'avérer résistante au régime hypotoxique, mon interprétation serait de la considérer comme un état auto-immun vrai, à l'instar du PTI.

4. Pemphigus

Le pemphigus est une **dermatose bulleuse auto-immune, où les bulles siègent à l'intérieur de l'épiderme**. Elle est attribuée à des autoanticorps dirigés contre certaines protéines des desmosomes. Les desmosomes sont des structures assurant l'adhérence entre elles des cellules de l'épiderme ou kératinocytes. L'altération de ces structures aboutit à la formation de bulles.

Le pemphigus, autrefois souvent fatal, a vu son pronostic s'améliorer grâce à la corticothérapie. La **mortalité reste cependant de 10 %**.

J'ai eu l'occasion d'essayer ma méthode chez **trois femmes** atteintes de cette dermatose. J'ai constaté chaque fois des **effets favorables**, avec une nette réduction de l'intensité des lésions et la possibilité d'abaisser ou de supprimer les corticoïdes.

Commentaires

Ce bilan est plutôt encourageant, mais devra être étoffé par d'autres observations. En effet, le pemphigus peut présenter des rémissions natu-

relies. Son évolution n'est pas inexorable, comme celle de la CBP par exemple, où une seule guérison par le régime originel est démonstrative.

5. Maladie de Churg et Strauss (C/S)

Il s'agit d'une **vascularite avec ANCA**, offrant certaines ressemblances avec la granulomatose de Wegener. **Plusieurs particularités** (ESNAULT 2001) (SCHMITT et coll. 2001) orientent vers le diagnostic de C/S :

- * L'asthme, quasi constant et précoce.
- * L'éosinophilie sanguine.
- * La fréquence des lésions pulmonaires.
- * Les ANCA qui se traduisent par une fluorescence périnucléaire, plutôt que cytoplasmique comme dans la GW.

Je n'ai rencontré **qu'une seule patiente** présentant un C/S. Elle applique correctement mes conseils diététiques depuis plus de 3 ans. Elle a amélioré son état général, guéri une colite et des troubles dyspeptiques, mais le **C/S est resté stationnaire**, nécessitant la prise de corticoïdes et parfois de cyclophosphamide.

Commentaires

Le C/S pourrait être une **affection xénoimmune** dans laquelle les peptides antigéniques pénétreraient dans l'organisme par **voie pulmonaire**, et non par voie intestinale. Plusieurs arguments sont en faveur de cette conception :

- * **La muqueuse des alvéoles pulmonaires est fragile**, car elle a une surface de plusieurs centaines de mètres carrés et une épaisseur de 1/40 millimètre. Elle est constituée d'une seule couche de cellules.

- * **Les manifestations respiratoires** sont quasi constantes et au premier plan.

- * MOUTHON et coll. (2001) ont rapporté des observations de C/S survenant après **inhalation de poussières de céréales**.

Le changement nutritionnel régénère souvent l'intestin grêle, mais n'a aucun effet direct sur le poumon. L'échec dans le C/S n'est pas étonnant. Une bonne méthode thérapeutique pourrait être le **transfert du patient dans une atmosphère la moins polluée possible**.

Mon unique malade habite une **station balnéaire**. Elle se porte beaucoup mieux l'hiver, où la population se limite aux autochtones, que l'été, où la population est multipliée par 20 grâce à l'afflux des touristes et où la circulation automobile encombrée libère de nombreux gaz d'échappement.

Sur mes conseils, cette personne a fait un séjour de trois semaines dans les Pyrénées-Orientales, en **moyenne altitude**, dans une petite ville à l'atmosphère pure et a été pour un temps nettement améliorée.

6. Autres maladies

Le vitiligo et la pelade sont parfois soupçonnés d'être d'origine auto-immune, bien que leur cause reste inconnue. **Dans 6 cas de vitiligo et 1 cas de pelade, le régime ancestral n'a obtenu aucun succès.**

C. MALADIES OÙ LA DIÉTÉTIQUE MÉRITERAIT D'ÊTRE ESSAYÉE À TITRE CURATIF

La liste de ces maladies est détaillée sur le tableau XVIII. Pour beaucoup d'entre elles, il est difficile de savoir si la réponse immunitaire est mise en œuvre contre un autoantigène ou un xénoantigène, d'où le titre du tableau.

Tableau XVIII - MALADIES AUTO-IMMUNES OU XÉNOIMMUNES OÙ LE RÉGIME DEVRAIT ÊTRE ESSAYÉ À TITRE CURATIF

Syndrome des antiphospholipides
 Purpura rhumatoïde
 Syndrome de Goodpasture
 Néphrose lipoïdique
 Glomérulopathies à complexes immuns
 Glomérulopathies à anticorps anti-membrane basale
 Pemphigoïde bulleuse
 Épidermolyse bulleuse acquise
 Rétinochoroïdopathie Birdshot
 Anémies hémolytiques à autoanticorps
 Granulopénies auto-immunes

Dans ces affections, **deux situations sont possibles :**

* **Ou bien, il n'y a pas de lésions d'un organe.** C'est le cas des anémies hémolytiques à autoanticorps et des granulopénies auto-immunes.

* **Ou bien les lésions de l'organe se constituent progressivement,** au cours d'un laps de temps s'étendant généralement sur plusieurs mois ou sur plusieurs années. C'est le cas de la néphropathie membraneuse idiopathique et de la polychondrite atrophiante.

Dans la première situation, le régime alimentaire peut être essayé à tout moment. Dans la seconde situation, il doit être tenté le plus précocement possible, car il est impossible de récupérer les structures qui ont été détruites.

Dans certains troubles, la diététique peut être donnée seule. Dans d'autres, elle doit être associée à des médicaments. Ainsi dans le syndrome des antiphospholipides, les anticoagulants seront maintenus, étant donné le risque élevé de thromboses veineuses.

D. MALADIES OÙ LA DIÉTÉTIQUE MÉRITERAIT D'ÊTRE ESSAYÉE À TITRE PRÉVENTIF

Il est des affections où le processus auto-immun, agissant à bas bruit, détruit en quelques mois à deux ans certaines cellules spécialisées. Lorsque la totalité ou la quasi totalité des cellules ont été lysées, la maladie éclate. **Les lésions sont définitives et aucune récupération n'est possible.** Le régime est donc inutile sur le plan curatif. Par contre il pourrait être intéressant sur le **plan préventif**. Dans ce cadre s'inscrivent l'anémie de Biermer, la narcolepsie et le diabète sucré insulino-dépendant.

1. Anémie de Biermer

C'est une affection auto-immune où **plusieurs étapes du mécanisme sont bien connues :**

* Des lymphocytes T et peut-être des anticorps détruisent les cellules de la muqueuse gastrique.

* L'atrophie de la muqueuse gastrique entraîne une absence de sécrétion du facteur intrinsèque.

* Sans facteur intrinsèque, la vitamine B12 ne peut plus être absorbée par l'intestin.

* La carence en vitamine B12 se fait sentir dans la moelle osseuse, avec perturbation de la lignée rouge aboutissant à une anémie mégaloblastique, et parfois sur les nerfs, induisant une neuropathie périphérique.

Le Biermer, souvent associé à **HLA-DR2**, est-il vraiment auto-immun ou en fait **xénoimmun** ? Dans ce dernier cas, il pourrait être prévenu par le régime hypotoxique.

2. Narcolepsie

La narcolepsie est un **trouble primitif du sommeil** dont les principaux signes cliniques sont :

* Des accès irrésistibles de sommeil.

* Une somnolence diurne excessive.

* Des accès de cataplexie (perte brutale du tonus musculaire).

La narcolepsie n'est pas exceptionnelle. Sa fréquence est de 0,04 % en France. La concordance chez les jumeaux monozygotes est de 35 %, ce qui montre que la maladie est **polyfactorielle**, avec participation de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux. La pathogénie de cette hypersomnie reste inconnue, mais l'extraordinaire association avec HLA-DR15 trouvée chez 98 % des patients est fortement en faveur d'un **mécanisme auto-immun**.

La narcolepsie pourrait être due à la destruction par une réponse immunitaire des neurones produisant les hypocrélines (BILLIARD et DAUVILLIERS 2000). Les hypocrélines A et B sont des neuropeptides qui sont impliqués dans la régulation des processus veille/sommeil. Les neurones qui les sécrètent sont situés dans la partie latérale de l'hypothalamus.

La narcolepsie se déclare parfois brutalement, sans signes prémonitoires. Plus souvent, elle succède à une période troublée de quelques mois à deux ans où des symptômes discrets sont déjà repérables. La diététique pourrait s'avérer bénéfique au moins en partie à ce stade. Il serait cependant plus logique de la mettre en œuvre bien avant le début des premières manifestations, à titre préventif.

Nous sommes capables aujourd'hui de **distinguer, parmi les enfants d'un narcoleptique, ceux qui risquent de contracter l'hypersomnie** et ceux qui resteront indemnes. Les premiers possèdent HLA-DR15, les seconds ne le possèdent pas. Les chances pour un individu exposé de développer la maladie sont d'environ une chance sur 50.

La narcolepsie, une fois installée, ne guérit par aucun médicament et constitue un handicap certain. Elle interdit certains métiers, comme par exemple ceux qui nécessitent la conduite d'un véhicule. Cependant, même si la diététique devait s'avérer une méthode préventive efficace, combien de sujets à risque accepteraient-ils de la pratiquer, sachant qu'ils n'ont qu'une chance sur 50 d'être atteints un jour par l'hypersomnie, gênante certes, mais non mortelle ?

3. Diabète sucré de type 1 (DS1)

Le DS1 a une fréquence de 0,2 %. Il est aussi appelé diabète sucré insulino dépendant (DID). Réparti de façon égale dans les deux sexes, il débute avant 35 ans et souvent au cours de l'enfance. Il est caractérisé par la **destruction des cellules *b* des îlots de Langerhans du pancréas**, ce qui se traduit par **l'absence de sécrétion d'insuline**.

Le DS1 est considéré comme auto-immun. De nombreux **autoanticorps** ont été détectés (ATKINSON et MACLAREN 1993), dont les plus répandus sont dirigés contre le cytoplasme des cellules *b* des îlots de Langerhans (fréquence 80 %), contre l'insuline (fréquence 45 %) et contre la glutamate décarboxylase ou GAD (fréquence 80 %). Ces autoanticorps semblent, non pas causaux, mais secondaires ou témoins. La responsabilité majeure du DS1 est attribuée aux **lymphocytes T** (BACH 1989) et en particulier aux TCD4 abondants dans l'infiltrat cellulaire qui occupe les îlots de Langerhans. **L'expression aberrante des molécules HLA de classe II** sur la membrane des cellules *b* suggère le rôle causal d'un peptide présenté par ces molécules HLA aux TA.

L'insuline étant indispensable pour l'utilisation du glucose sanguin par les cellules, son absence se traduit par l'augmentation du taux de glucose dans le sang (**hyperglycémie**) et son passage dans les urines (glycosurie). Les perturbations biologiques induisent des signes cliniques : **polydipsie** (soif exagérée), **polyphagie** (appétit exagéré) et **amaigrissement** progressif.

Sans traitement, l'évolution se fait vers un **coma acidocétosique mortel**. **L'insulinothérapie** permet une survie prolongée, mais il est impossible, malgré de nets progrès dans les techniques d'injection, de modifier à chaque instant les apports d'insuline pour les adapter aux besoins variables des cellules. La conséquence de cet inconvénient est que la plupart des malades développent tôt ou tard des **complications dites dégénératives au niveau des petits vaisseaux** :

- * Rétiniens (rétinite diabétique avec risque de cécité).
- * Coronaires (infarctus du myocarde).
- * Périphériques (artérite des membres inférieurs).
- * Rénaux (insuffisance rénale progressive).

La glycation exagérée des protéines, liée à l'excès de glucose, favorise ces lésions vasculaires.

La concordance du DS1 chez les jumeaux monozygotes est de 35 %, ce qui prouve qu'il s'agit d'une **maladie polyfactorielle**. Essayons d'analyser quels sont les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux.

À la différence des autres états auto-immuns qui ont une hérédité dominante, le DS1 a une **hérédité récessive**. Le premier gène de susceptibilité appartient au système HLA. Il s'agit peut-être d'HLA-DR, puisque 95 % des patients possèdent soit DR3, soit DR4. Il s'agit peut-être d'HLA-DQ, puisque 98 % des patients ont une chaîne DQ β dépourvue d'acide aspartique en position 57 (TODD et coll. 1987) et une chaîne DQ α porteuse d'une arginine en position 52 (KHALIL et coll. 1990). Il est possible que DR et DQ interviennent conjointement.

L'hérédité récessive et la participation de HLA-DQ me font penser que la réponse immunitaire dans le DS1 obéit à un mécanisme différent de celui

des autres maladies auto-immunes. Ordinairement je retiens une immunisation contre un xénoantigène ou un autoantigène. Pour le DS1, je crois davantage à **une tolérance qui ne s'établit pas pour un xénoantigène ou un autoantigène** qui sont tolérés par la plupart des individus. À l'instar d'HIRAYAMA et coll. (1987), j'attribue à HLA-DR une fonction dans l'immunisation et à HLA-DQ une fonction dans la tolérance.

D'autres gènes de susceptibilité existent en dehors de HLA. Personnellement, j'incrimine les **gènes des enzymes et des mucines de l'intestin grêle**. La participation intestinale est mise en évidence par la relation entre DS1 et lait de vache, dont il est question un peu plus loin.

Les **fortes variations de fréquence du DS1 d'un pays à l'autre** (figure 42) soulignent **l'importance des éléments exogènes** dans le développement de l'insuffisance pancréatique.

Figure 42 - FRÉQUENCE DU DIABÈTE SUCRÉ INSULINO DÉPENDANT DANS LES DIVERS PAYS D'EUROPE



Le nombre inscrit dans chaque pays correspond au nombre de sujets ayant commencé un DS1 au cours de l'année sur 100 000 personnes.

Parmi les facteurs de l'environnement, le **stress** est à retenir, car il est souvent retrouvé par l'interrogatoire. Les virus, très souvent recherchés et jamais démontrés, me paraissent à écarter. Les bactéries intestinales et l'alimentation moderne sont évidemment à suspecter. L'école Scandinave a effectué ces dernières années plusieurs travaux, orientés vers une possible responsabilité du **lait de vache** :

* BORCH-JOHNSEN et coll. (1984) ont les premiers observé que **le DS1 est plus répandu chez les enfants nourris au lait de vache que chez les enfants nourris au lait maternel**. Cette notion a été confirmée par d'autres équipes en Norvège, en Suède et en Finlande. Plus le lait de vache est consommé tôt à la place du lait maternel et plus le DS1 est fréquent, plus le DS1 est précoce.

* KARJALAINEN et coll. (1992) ont comparé 142 enfants avec DS1 récent avec 79 enfants sains et 300 adultes sains. Des **anticorps anti albumine bovine à titre élevé**, de type IgG, ont été détectés chez 100 % des malades contre 3,8 % et 3,3 % dans les deux populations témoins. Le titre moyen de ces IgG est six fois et demi plus élevé chez les patients que chez les témoins. Ces IgG s'accompagnent souvent d'IgA anti albumine bovine à titre fort, mais non d'IgM. La concentration des anticorps diminue progressivement, revenant à un niveau normal après un ou deux ans.

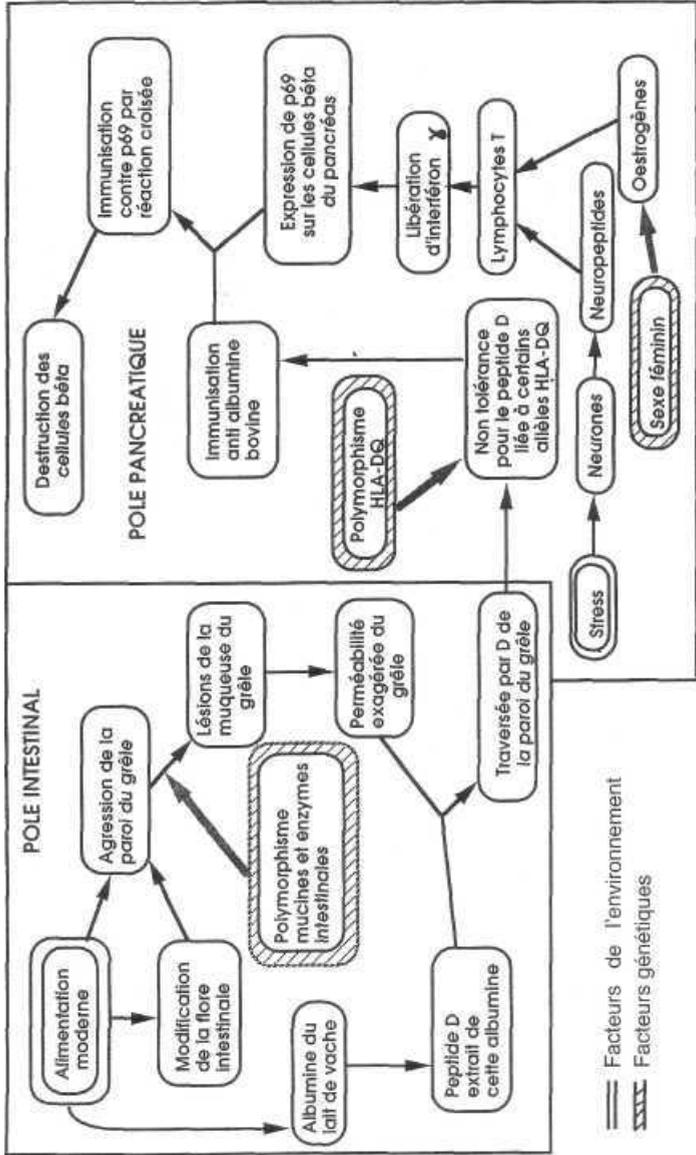
* Chez le rat, l'administration de lait de vache favorise la survenue d'un DS1. Les anticorps anti albumine bovine sont nettement plus fréquents chez les rongeurs malades que chez les témoins normaux. L'immunisation contre l'albumine bovine accélère l'apparition du DS1 qui est prévenu par l'induction d'une tolérance pour l'albumine bovine.

Ces données ont conduit KARJALAINEN et coll. (1992) à accuser **l'albumine du lait de vache** d'être **l'agent causal du DS1**. La réponse immunitaire dirigée contre cette albumine irait frapper par réaction croisée une protéine de surface des cellules *b* pancréatiques, appelée **p69**, dont l'expression est inductible par l'interféron γ , lui-même libéré à la suite d'infections ou de stress. Une séquence de 17 acides aminés sur l'albumine bovine, allant de la position 152 à la position 168, et nommée ABBOS offre des homologues de structure avec p69. Ainsi la réponse immune, primitivement orientée contre l'albumine bovine, va lyser les cellules *b* exprimant la protéine p69.

Les Scandinaves ont prévu un vaste programme, consistant à **supprimer le lait de vache, pendant les six à huit premiers mois de la vie**, chez 250 à 300 enfants chaque année, tous ces enfants étant fortement exposés à développer un DS1. Le but de cette expérience est de diminuer de 30 % le nombre de DS1.

J'ai utilisé la séduisante conception de KARJALAINEN pour construire un schéma sur la pathogénie du DS1 (figure 43). Il faut toutefois reconnaître que le rôle direct de l'albumine bovine est loin d'être certain. En effet, **l'intestin du jeune enfant est immature et beaucoup plus perméable que celui de l'adulte**. L'agression de la muqueuse du grêle par le lait de vache va encore accroître cette hyperperméabilité. De nombreuses molécules alimentaires et bactériennes vont traverser en même temps que l'albumine bovine et sont suspectes d'avoir un rôle dans la genèse du DS1 :

Figure 43 - UNE THÉORIE SUR LA PATHOGENIE DU DIABÈTE SUCRÉ INSULINO DÉPENDANT



* CATASSI et coll. (1987) ont rapporté la présence d'anticorps anti gliadine du blé chez une forte proportion de DS1.

* KOSTRABA et coll. (1993) accordent une grande importance aux farines de céréales.

* D'autres auteurs accusent la caséine du lait de vache ou une substance créée par la cuisson du lait.

* Le lait de vache modifie profondément la flore intestinale du nourrisson. Il peut donc favoriser la prolifération d'une bactérie dangereuse, source d'un peptide bactérien causal du DS1.

Après avoir fait la synthèse de toutes ces données, ma position sur le problème de la prévention du DS1 est la suivante :

Le dépistage des sujets exposés doit être précoce. Certains auteurs pratiquent cette enquête **au stade de prédiabète**, qui peut durer de quelques mois à quelques années. Ils préconisent surtout deux examens :

* La recherche des **autoanticorps anti cellules b**.

* **L'hyperglycémie provoquée** qui révèle une abolition du pic précoce de l'insulinosécrétion.

À ce moment, le processus destructif des cellules endocrines du pancréas est déjà engagé. On peut cependant retarder l'apparition du DS1 en administrant :

* Soit le **ciclosporine** (BACH 1991), qui réduit considérablement le nombre de lymphocytes T, principaux acteurs des lésions.

* Soit le **nicotinamide**, qui protège les cellules *b* en diminuant la quantité de radicaux libres engendrés par les réponses immune et inflammatoire.

Le régime de type ancestral pourrait aussi exercer un effet du même ordre en supprimant le flux depuis l'intestin de l'antigène causal.

À mon avis, la prévention doit être plus ambitieuse et **commencer bien avant le stade de prédiabète**. Elle est réalisable en deux étapes.

La première étape consiste à identifier, dans les familles de diabétiques, les membres qui risquent de développer un jour la maladie. Ceci est obtenu grâce aux **groupages HLA effectués dès la petite enfance**. Les individus menacés possèdent DR3 et/ou DR4, DQb57 Asp⁻ et DQa52 Arg⁺. Leurs chances d'être atteints un jour de DS1 sont d'environ **une sur cinq**. La gravité du DS1, qui réduit nettement l'espérance de vie, justifie amplement ces mesures de dépistage.

La seconde étape devrait être la mise en œuvre **d'un régime alimentaire pour tous les enfants exposés**. Il faut saluer l'initiative des Scandinaves qui étudient les effets de l'exclusion du lait de vache. Notons cependant qu'on peut aussi accuser les céréales, la cuisson ou une bactérie intestinale. C'est pourquoi je préférerais personnellement essayer une **nutrition de type originel**, basée sur les principes suivants :

* Allaitement exclusivement maternel.

* Abolition des laits animaux à vie, et non six à huit mois.

* Abolition des céréales à vie.

* Consommation de beaucoup de produits crus.

Un bilan au bout de 5 ans ou mieux de 10 ans permettrait aisément de déterminer si ce régime est capable d'abaisser nettement la fréquence du DS1.

E. CONCLUSION

1. La vision classique de l'auto-immunité

L'auto-immunité reste mystérieuse pour la plupart des médecins qui ont, sur sa pathogénie, une conception assez floue, proche du schéma suivant : **la maladie auto-immune est une réponse immunitaire anormale**, bientôt suivie d'une réponse inflammatoire anormale, **contre des tissus sains**.

Un point est difficile à admettre : pourquoi un individu tolérerait-il un autoantigène pendant plusieurs années et ne le tolérerait plus du jour au lendemain ?

Sur le plan thérapeutique, la position classique a deux conséquences :

* On ne se préoccupe pas des tissus cibles, puisqu'ils sont sains.

* On tente de bloquer la réponse immunitaire et la réponse inflammatoire, puisqu'elles sont anormales. D'où la prescription de corticoïdes, d'immunosuppresseurs et d'AINS.

Malheureusement, ces **médicaments** n'ont le plus souvent que des effets limités et partiels. Ils ne permettent pas de guérir la maladie. C'est parce que, à mon avis, **ils s'attaquent aux conséquences mais non aux causes**.

Par bonheur, on dispose parfois de **traitements symptomatiques**, comme les antithyroïdiens de synthèse dans le Basedow ou l'insuline dans le DS1, qui atténuent les dégâts.

2. Ma vision de l'auto-immunité

Je considère que les **maladies auto-immunes vraies**, comme on les définit classiquement, **sont rares** et ne forment qu'une petite minorité. Je place dans ce groupe le PTI et peut-être la myasthénie. **Le régime alimentaire originel est ici impuissant** et le seul recours reste les médicaments.

L'immense majorité de ces maladies sont en fait **xénoimmunes**. Elles correspondent à une **réponse immunitaire normale**, suivie d'une réponse inflammatoire normale, contre des **tissus** certes initialement sains, mais **qui hébergent** un hôte indésirable constitué par un **peptide antigénique venu de l'environnement**.

L'évolution se fait en deux phases :

* Première période, où le **peptide antigénique s'accumule** dans un tissu, sans être reconnu par les lymphocytes T.

* Deuxième période, où sous l'influence d'une sécrétion d'interféron γ , les **molécules HLA de classe II** apparaissent sur les cellules du tissu. Ces molécules recueillent les peptides non soit dans leur site fixateur et vont les présenter aux **lymphocytes T CD4 +** qui sont alors capables de **reconnaître le peptide** et de déclencher une réponse immunitaire contre lui.

On comprend mieux pourquoi la maladie peut débiter brutalement. C'est grâce à l'accumulation de fortes quantités du peptide causal pendant la première période de latence.

Le peptide antigénique est en provenance d'un **intestin grêle** trop perméable. Il peut être **alimentaire** (maladie coeliaque), mais dans la plupart des cas il est **bactérien** (PR, SPA, Basedow, SEP, etc.). De nombreux auteurs ont incriminé les bactéries dans l'auto-immunité, comme MARRACK et coll. (2001), WUCHERPFENNIG (2001), mais sans proposer de théorie pathogénique solide.

Je propose que la réponse immunitaire dirigée contre le **xénopeptide** aille frapper les cellules qui ont hébergé celui-ci (**action directe**).

Il est également possible que le xénopeptide ne s'accumule pas dans certaines cellules. Entré dans la circulation sanguine, il déclenche une réponse immunitaire qui va frapper par **réaction croisée** un **autopeptide** et les cellules porteuses de cet autopeptide (**action indirecte**). Cette situation doit être plus rare.

Les bactéries donneuses de peptides sont principalement **aérobies**. La liste des bactéries suspectées d'être les agents causaux de maladies auto-immunes est répertoriée sur le tableau XIX. Or l'on sait qu'au fur et à mesure que l'on descend l'intestin grêle, les aérobie cèdent progressivement la place aux anaérobies. Ceci oriente vers un rôle majeur du **duodénum**.

À côté des peptides, **d'autres structures bactériennes** ont une action adjuvante non négligeable. Nous avons vu que des **superantigènes** peuvent intervenir dans le LED. D'autre part, les ADN bactériens et les **lipopolysaccharides** bactériens contribuent à augmenter la réponse immunitaire contre les peptides (COWDERY et coll. 1996) (VINUESA et GOODNOW 2002). Les voies par lesquelles les LPS parviennent à déclencher une forte réponse inflammatoire ont été identifiées par TRIANTAFILOU et TRIANTAFILOU (2002). Parmi leurs mécanismes d'action, signalons l'induction d'une sécrétion d'interféron γ et l'activation directe des lymphocytes B, par l'intermédiaire des récepteurs Toll-like.

Tableau XIX - **LISTE DES BACTÉRIES INTESTINALES SUSPECTÉES D'ÊTRE À L'ORIGINE DES MALADIES AUTO-IMMUNES**

BACTÉRIES	MALADIES AUTO-IMMUNES
Protéus mirabilis	Polyarthrite rhumatoïde
Klebsiella pneumoniae Yersinia enterocolitica Yersinia pseudotuberculosis Salmonella enteridis Salmonella typhi murium Shigella flexneri Campylobacter jejuni	Spondylarthrite ankylosante Arthrites réactionnelles Uvéite antérieure aiguë
Yersinia enterocolitica	AJC oligoarticulaire
Yersinia enterocolitica	Maladie de Basedow
Pseudomonas aeruginosa	Sclérose en plaques
Campylobacter jejuni	Syndrome de Guillain-Barré
Staphylococcus aureus	Granulomatose de Wegener
Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Proteus vulgaris	Myasthénie

Une même bactérie peut libérer plusieurs peptides différents et peut donc être l'agent causal de plusieurs maladies auto-immunes.

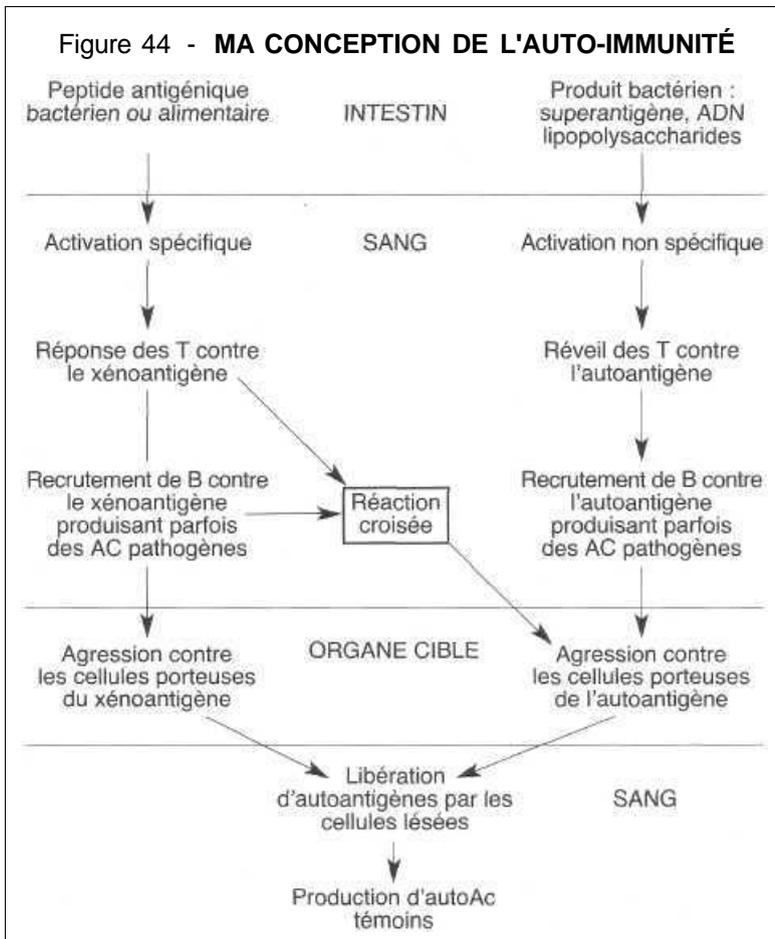
Ma **conception générale de l'auto-immunité** (SEIGNALET 1999d) est présentée sur un mode simplifié sur la figure 44.

Sur le plan thérapeutique, ma position a deux conséquences :

* Je ne me préoccupe pas des réponses immunitaires et inflammatoires, puisque je les considère normales.

* **Je m'efforce d'empêcher le peptide causal de franchir la barrière intestinale.** Pour cela je fais appel à une **alimentation de type ancestral** qui est capable de restaurer une digestion complète, une flore bactérienne physiologique et une muqueuse du grêle étanche. Lorsque les peptides dangereux ne pénètrent plus dans le sang, l'organisme peut épurer progressivement ceux qui s'étaient accumulés dans les tissus.

Cette méthode obtient **une nette amélioration ou une rémission complète chez environ 85 %** des patients souffrant d'une pathologie auto-immune. Ceci suggère **qu'elle s'attaque bien à la cause.**



NOTIONS ESSENTIELLES DE CHIMIE

« La chimie, science de la complexité de la matière, est la plus à même d'appréhender la complexité de l'être vivant. Elle est le vrai fondement de la biologie. »

Professeur Michel MASSOL.

« La médecine devra prendre maintenant une autre échelle pour remonter jusqu'à la cause des causes : l'échelle de la molécule. »

Guy-Claude BURGER.

A. LES MATERIAUX DE L'ORGANISME

Les êtres vivants offrent une **prodigieuse diversité**. Une bactérie, un champignon, un arbre, un insecte, un poisson, un mammifère paraissent très différents les uns des autres. Cependant ils sont constitués de **matériaux analogues** : eau, minéraux, vitamines, glucides, lipides, protéines et acides nucléiques.

Les structures de base sont les atomes. Chaque **atome** est constitué d'un noyau environné d'électrons. Le noyau rassemble les **neutrons**, sans charge électrique, et les **protons**, chargés positivement. Les **électrons** sont des particules chargées négativement, qui tournent sur des orbites autour du noyau. Il existe de **nombreuses variétés** d'atomes (hydrogène, oxygène, carbone, fer, uranium, etc.) qui se distinguent par un nombre différent de neutrons, de protons et d'électrons.

Les **molécules** sont formées par la réunion d'atomes, réunion possible grâce aux **liaisons chimiques** (MICHAUT 2002). Celles-ci sont de plusieurs types, dont trois sont particulièrement répandus :

* **Liaison covalente**, très solide, où un électron devient commun à deux atomes. La liaison covalente peut être simple, double, triple ou quadruple.

* **Liaison hydrogène**, moins solide, où l'attraction repose sur des charges électriques opposées, positive pour un atome, négative pour le second atome.

* **Forces de Van der Waals**, encore plus faibles.

Passons maintenant à l'étude des matériaux de l'organisme humain, sachant que ces composants se retrouvent avec certaines variantes chez les divers êtres vivants.

1. L'eau

Elle correspond à 70 % du poids du corps.

2. Les minéraux

Si l'on met à part l'oxygène, l'hydrogène, le carbone, l'azote et le phosphore fort abondants et surtout utiles à l'édification de l'eau, des glucides, des lipides, des protéines et des acides nucléiques, il reste encore de nombreux minéraux.

Ces minéraux se présentent sous forme de sels (chlorure de sodium, phosphate de calcium, etc.) et sous forme d'ions, les uns à charge électrique négative ou anions (soufre, chlore, etc.), les autres à charge électrique positive ou cations (fer, potassium, etc.).

Certains minéraux sont en quantité forte ou assez forte, ce qu'on désigne par **quantité « pondérale »**. Citons dans ce cadre le chlore, l'iode, le soufre, le fluor, le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium et le fer.

D'autres minéraux n'existent qu'en quantité faible ou infime. On les appelle **oligo-éléments**. Parmi les principaux se placent le zinc, le cuivre, le manganèse, le sélénium, le silicium, le cobalt, le chrome, le germanium, le rubidium, le vanadium. Malgré leur faible dosage, les oligo-éléments sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.

En effet, de nombreuses enzymes nommées **métalloenzymes** ont besoin pour exercer leur action d'un métal ou d'un métalloïde, de type particulier pour chaque enzyme. Certaines enzymes dépendent du magnésium ou du fer, d'autres dépendent d'un oligo-élément précis. Les propriétés des divers oligo-éléments ont été détaillées dans plusieurs revues générales (MENE-TRIER 1958, FAURE et FAVIER 1988, MOUDON 1989).

3. Les vitamines

À l'instar de certains oligo-éléments, les vitamines sont des **cofacteurs de réactions enzymatiques**. Elles doivent être apportées par l'alimentation, car **l'homme ne peut pas les synthétiser**. On distingue deux catégories de vitamines :

* Les vitamines liposolubles : A, D, E, K.

* Les vitamines hydrosolubles : B1, B2, B5, B6, B12, acide folique, C, PP.

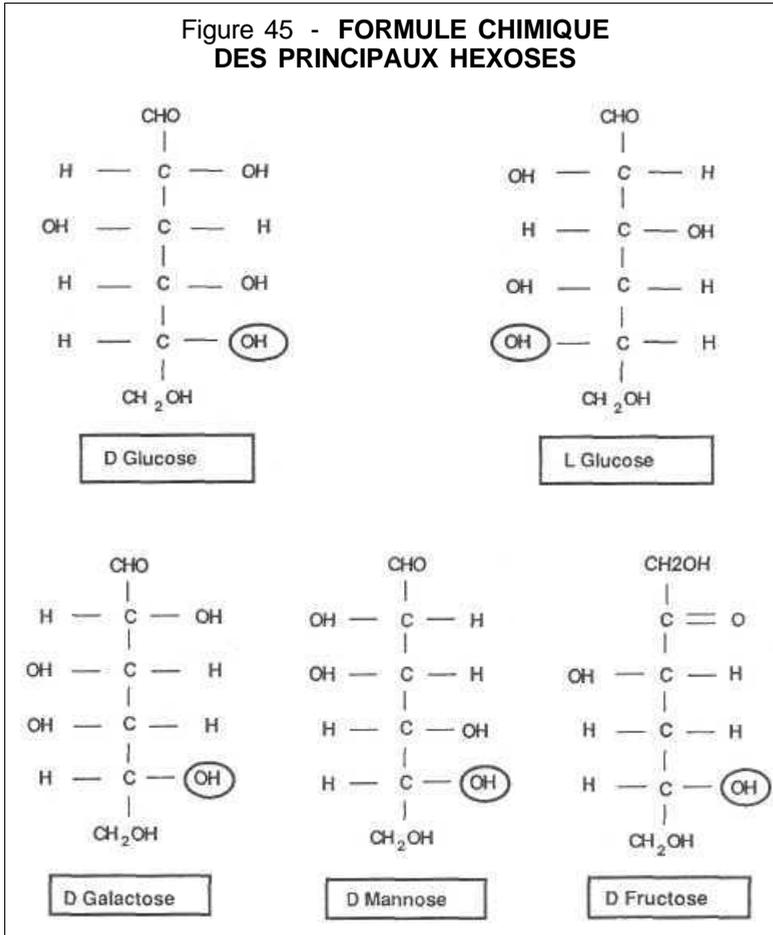
Il n'existe de risque de surdosage que pour les vitamines A et D. Les sources et les fonctions des diverses vitamines sont bien connues (MOUDON 1989).

4. Les glucides ou sucres

Structure

Elle est bien décrite dans les livres d'AUBERT et coll. (1974), et de LOUISOT (1983) et de MOUSSART (1999). Les glucides sont faits uniquement de carbone (C), d'hydrogène (H) et d'oxygène (O). Leur formule générale est $C_n (H_2O)_n$.

Les glucides les plus simples sont les **oses** ou monosaccharides, pour lesquels n varie entre 3 et 7. Les plus importants pour l'homme sont les hexoses (n = 6) comprenant le **glucose**, le **galactose**, le **mannose** et le **fructose**. La formule chimique de ces sucres est présentée sur la figure 45.



Les glucides plus complexes sont les **osides** constitués par l'union de plusieurs oses. On parle d'oligosaccharides quand les oses sont en petit nombre, de polysaccharides quand les oses sont en grand nombre.

Parmi les disaccharides correspondant à l'union de deux oses, il faut connaître le **maltose** (glucose-glucose), le **saccharose** (fructose-glucose) et le **lactose** (galactose-glucose).

Parmi les **polysaccharides**, l'un d'eux est essentiel chez l'homme : le **glycogène** qui est un polymère du glucose. D'autres sont importants chez les végétaux : amidon, inuline, cellulose, hémicelluloses, pectines.

Les glucides peuvent se combiner aux lipides pour donner des glycolipides et aux protéines pour donner des glycoprotéines.

Parmi les glycolipides, citons les **lipopolysaccharides** trouvés dans la paroi des bactéries Gram négatives. Parmi les glycoprotéines, citons les **glycosaminoglycanes** (certains constituants de la matrice extra-cellulaire, l'héparine) et les **peptidoglycanes** (paroi des bactéries Gram négatives et Gram positives).

Un glucide peut dévier la lumière polarisée vers la droite ou vers la gauche. Il est étiqueté dextrogyre ou lévogyre. Ces termes ne doivent pas

être confondus avec les termes D et L. Les carbones sont numérotés de 1 à n, en donnant le numéro 1 au carbone le plus oxydé (CHO). Lorsque le radical hydroxyle (HO) est placé à droite de l'avant dernier carbone, il s'agit d'un composé D. Lorsque le radical hydroxyle est placé à gauche, il s'agit d'un composé L.

Le même glucide peut apparaître sous la **forme D** ou sous la **forme L** qui en est l'image en miroir. La figure 45 en donne un exemple avec le D glucose et le L glucose. Ces deux corps qui ont une structure identique, mais avec une disposition différente de certains atomes, sont des **isomères optiques**. Les hexoses physiologiques sont des composés D. **Nous possédons des enzymes capables de métaboliser les composés D, mais non les composés L.**

Fonctions

Les glucides ont plusieurs rôles (MOUSSARD 1999) :

1) *Au niveau extra-cellulaire*

Ils entrent dans la composition de la **matrice extracellulaire** et du **cartilage**.

2) *Au niveau intracellulaire*

Ils interviennent de deux façons :

* Au plan structural, ils sont intégrés dans certains éléments essentiels, les **acides nucléiques** et les **coenzymes**.

* Au plan énergétique, ils constituent la **source** qui permet le fonctionnement des cellules. Ce sujet sera développé dans la deuxième partie de ce chapitre « Catabolisme et Anabolisme ».

3) *Au niveau intercellulaire*

Liés à des lipides ou à des protéines membranaires, les glucides sont impliqués dans les processus de **communication entre cellules**.

5. Les lipides ou corps gras

Structure

Les lipides sont définis par une propriété commune : ils sont **peu ou pas solubles dans l'eau** et solubles dans les solvants organiques.

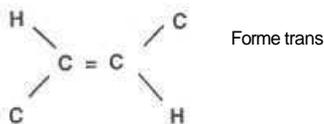
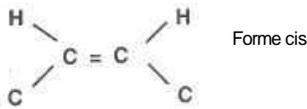
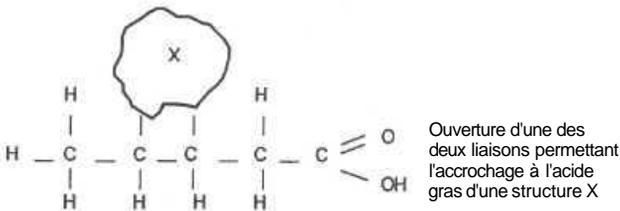
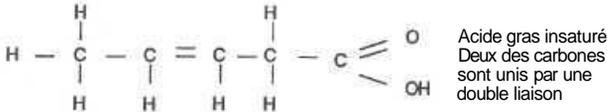
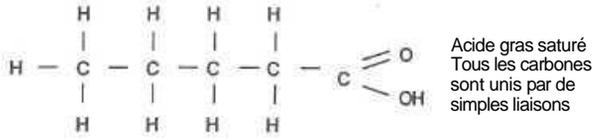
Comme les glucides, ils contiennent seulement du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène, mais les atomes sont disposés autrement que dans les sucres.

Les lipides les plus simples sont les **acides gras** (MENDY 1986). Leur formule chimique est $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$. On les sépare en trois catégories : saturés, monoinsaturés et polyinsaturés (figure 46).

a) *Acides gras saturés*

Les atomes de carbone sont unis les uns aux autres par de simples liaisons. Les atomes de carbone ne disposent d'aucune possibilité pour s'unir à une autre structure. On dit qu'ils sont saturés.

Figure 46 - ACIDES GRAS SATURÉS ET INSATURÉS



Les acides gras saturés sont nombreux et comptent 2 à 24 atomes de carbone, pour nous limiter à ceux qui sont rencontrés chez l'homme. Tous peuvent être synthétisés par l'organisme, ce qui signifie qu'il n'est pas absolument nécessaire qu'ils soient amenés par l'alimentation. Parmi les principaux acides gras saturés, citons l'acide palmitique (C16), l'acide stéarique (C18) et l'acide lignocérique (C24).

b) Acides gras monoinsaturés

Tous les atomes de carbone présentent des liaisons simples, sauf deux d'entre eux qui sont unis par une double liaison. Dans certaines circonstances, une des deux liaisons peut se rompre et les deux atomes de carbone ont la possibilité de s'accrocher à une autre structure par leur valence libérée (figure 46).

Les acides gras monoinsaturés sont synthétisables par l'organisme humain à partir des glucides. Les principaux acides gras monoinsaturés sont l'acide palmitoléique (C16), l'acide oléique (C18) et l'acide nervonique (C24).

c) *Acides gras polyinsaturés*

Ils contiennent plusieurs doubles liaisons qui peuvent devenir simples, sous l'effet de la chaleur en particulier, les carbones disposant alors d'une valence libre. Ceci peut permettre une oxydation, une cyclisation, une polymérisation ou un accrochage avec une autre structure.

Un atome de carbone dispose de quatre capacités de liaison ou valences. Quand deux carbones sont unis par une double liaison, les deux liaisons restantes peuvent être placées du même côté par rapport à l'ensemble de la molécule d'acide gras ou être placées de deux côtés opposés. On parle d'une **forme cis** dans le premier cas, d'une **forme trans** dans le second cas (figure 46). Deux acides gras de structure identique, mais possédant l'un une double liaison de type cis, l'autre une double liaison de type trans, sont des **isomères géométriques**.

À l'exception d'une minorité d'acides gras trouvés chez les ruminants, les acides gras naturels sont toujours du type cis. **Nos enzymes sont adaptées à ce type cis et non au type trans.**

Les acides gras polyinsaturés essentiels appartiennent à deux familles (figure 26) :

1) La **famille oméga 6**, dont le point de départ est l'acide linoléique (C18), qui donne naissance à l'acide gammalinoléique (C18), à l'acide dihomogammalinoléique (C20) et à l'acide arachidonique (C20).

2) La **famille oméga 3**, dont le point de départ est l'acide alphalinoléique (C18), qui donne naissance à l'acide stéaridonique (C18), à l'acide eicosapentaénoïque (C20) et à l'acide cérébronique ou docosahexaénoïque (C22).

A l'état physiologique, **l'acide linoléique, l'acide alphalinoléique et les acides gras qui en dérivent ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être amenés par l'alimentation.**

À côté des acides gras existent d'autres lipides :

a) *Lipides relativement simples*

* **Cérides**, formés par l'union d'une molécule d'alcool et d'une molécule d'acide gras.

* **Triglycérides**, où une molécule de glycérol ($\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$) est associée à trois molécules d'acides gras.

b) *Lipides complexes*

En plus de C, H et O, ils contiennent de l'azote (N), du phosphore (P) ou du soufre (S). Ils peuvent se lier à des glucides ou à des protéines pour donner des glycolipides et des lipoprotéines.

* **Glycérophospholipides.**

* **Sphingolipides** comprenant céramides, sphingomyélines, cérébrosides et gangliosides.

* **Isoprénoïdes**, comprenant terpènes et stéroïdes. Parmi ces derniers se place le **cholestérol** dont dérivent les acides biliaires et les hormones stéroïdes (testostérone, œstrogènes, progestérone, corticoïdes).

Fonctions

Les fonctions des lipides sont multiples :

1) Rôle énergétique

De nombreux acides gras peuvent être oxydés dans les mitochondries. Ils fournissent de l'ATP avec un rendement encore meilleur que les glucides. D'autre part, l'accumulation des graisses dans le tissu adipeux correspond à une réserve d'énergie.

2) Rôle structural

* La **membrane plasmique** et les **membranes internes** des cellules sont formées par une double couche de lipides (glycérophospholipides et sphingolipides). Leur courbure liée à la configuration *cis* permet une disposition analogue à celle des tuiles sur un toit (BOUDET 1997). Plus les acides gras participant à cette double couche sont insaturés, plus la fluidité est grande.

* L'acide lignocérique et l'acide nervonique sont des constituants majeurs de la **myéline**, l'acide cérébronique est présent en grande quantité au niveau cérébral.

3) Rôle de transport

* Transport transmembranaire, les lipides influençant la conformation des protéines qui forment des canaux à travers les membranes cellulaires.

* Transport de vitamines liposolubles, de la lumière intestinale à la circulation générale.

* Transport d'autres lipides, assuré par les lipoprotéines.

4) Rôle de précurseurs

Les lipides servent de précurseurs à d'importantes substances :

* Les **acides biliaires** qui dérivent du cholestérol : acide glycocholique, acide taurocholique. Ces acides émulsionnent les graisses alimentaires dans la lumière de l'intestin grêle et facilitent leur digestion.

* Les **hormones stéroïdes**, elles aussi dérivées du cholestérol. Ce sont la déhydroépiandrostérone (DHEA), la progestérone et les œstrogènes sécrétées par l'ovaire, la testostérone sécrétée par le testicule, le cortisol, la cortisostérone et l'aldostérone sécrétées par la corticosurrénale.

* Les **icosanoïdes**, acides gras (C20) comprenant entre autres les prostaglandines (figure 26) et les leucotriènes qui interviennent dans l'inflammation, le thromboxane et la prostacycline qui règlent un équilibre au niveau de la circulation sanguine entre le risque de thrombose et le risque d'hémorragie.

* Certaines **vitamines** : A, D, E et K

* Certains **messagers** : IP3, DAG, céramide.

6. Les protéines

Structure

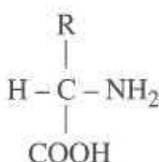
Elle est fort bien décrite dans l'ouvrage d'AUBERT et coll. (1974) et de MOUSSARD (1999). Les protéines contiennent, non seulement du carbone (C),

Tableau XX - **LES 20 ACIDES AMINÉS ESSENTIELS**

Glycine	Gly	G	Acide aspartique	Asp	D
Alanine	Ala	A	Asparagine	Asn	N
Valine	Val	V	Acide glutamique	Glu	E
Leucine	Leu	L	Glutamine	Gln	Q
Isoleucine	Neu	I	Phénylalanine	Phe	F
Sérine	Ser	S	Tyrosine	Tyr	Y
Thréonine	Thr	T	Tryptophane	Trp	W
Histidine	His	H	Méthionine	Met	M
Lysine	Lys	K	Cystéine	Cys	C
Arginine	Arg	R	Proline	Pro	P

Pour chaque acide aminé existent deux abréviations, l'une en trois lettres et l'autre en une lettre.

de l'hydrogène (H), de l'oxygène (O), mais aussi de l'azote (N). Les protéines sont des **chaînes plus ou moins longues d'acides aminés** unis entre eux par des liaisons peptidiques. La formule chimique d'un acide aminé est :



R est un radical variable.

La **liaison peptidique** est réalisée par l'union du radical acide (COOH) d'un acide aminé avec le radical amine (NH₂) d'un autre acide aminé, avec formation de CO-HN et de H₂O.

Les acides aminés essentiels sont au nombre de 20. Ils sont recensés sur le tableau XX. Les acides aminés peuvent être dextrogyres ou levogyres, ce qui ne doit pas être confondu avec composés D et G :

* Quand NH₂ est à droite de C, il s'agit **d'un composé D**.

* Quand NH₂ est à gauche de C, il s'agit **d'un composé L**.

Les acides aminés physiologiques sont de type L. **Nos enzymes sont actives sur les acides aminés L, mais non sur les acides aminés D.**

Quand la chaîne comporte moins de 100 acides aminés, on parle de **peptides**, en distinguant les oligopeptides ayant de 2 à 24 acides aminés et les polypeptides ayant 25 à 99 acides aminés. Au-dessus de 100 acides aminés, on parle de **protéines** et on sépare :

* Les holoprotéines formées uniquement d'acides aminés.

* Les hétéroprotéines où la protéine est associée à un glucide, un lipide, un acide nucléique ou un noyau porphyrine.

Le polymorphisme des protéines est extraordinaire. Prenons par exemple le nombre possible de protéines de 100 acides aminés en utilisant les 20 acides aminés essentiels. Ce nombre est de 20¹⁰⁰, ce qui dépasse l'imagination.

La structure des protéines doit être envisagée à plusieurs niveaux :

1) La **structure primaire** est définie par la séquence des acides aminés. Cette séquence est aujourd'hui bien connue pour de nombreuses pro-

téines. La détermination directe de la séquence est longue et laborieuse. Il est beaucoup plus rapide et aisé de déterminer la séquence des nucléotides du gène correspondant à la protéine, ce qui permet de déduire la séquence des acides aminés (voir chapitre 2).

2) La **structure secondaire** dépend de plusieurs facteurs :

* La position de O et de H par rapport à la liaison C-N. Si O et H sont du même côté, il s'agit d'un **composé « cis »**. Si O et H sont chacun d'un côté, il s'agit d'un **composé « trans »**.

* La chaîne d'acides aminés ne reste pas linéaire, mais se dispose en feuillets plissés ou en hélice, sous l'influence de liaisons hydrogène intramoléculaires.

3) La **structure tertiaire** est due au repliement de la protéine sous l'influence de liaisons covalentes établies par des ponts disulfures, des liaisons ioniques, des liaisons hydrogènes intermoléculaires et des forces de Van der Waals.

4) La **structure quaternaire** correspond à l'association de plusieurs protéines, semblables ou différentes, unies par des liaisons non covalentes pour aboutir à un dimère, un trimère, un tétramère, etc.

Ces diverses structures ont une importance pratique :

* La destruction de la structure quaternaire empêche la protéine d'exercer sa fonction.

* La destruction des structures tertiaire et secondaire, avec conservation de la structure primaire est appelée **dénaturation**. Le chauffage d'une protéine provoque une dénaturation irréversible.

Fonctions

Les protéines sont beaucoup plus nombreuses que les gènes qui sont au nombre d'environ 32 000. Un gène peut en effet coder pour plusieurs protéines. Cette extrême variété a pour corollaire de multiples fonctions (MOUSSARD 1999) (GROB et RECEVEUR 2000).

1) Réponses immunitaire et inflammatoire

Assurées par les récepteurs antigéniques des lymphocytes, des molécules HLA, les anticorps, le complément et de nombreuses cytokines.

2) Fonctionnement des cellules

Grâce aux messagers, aux facteurs de transcription, aux transporteurs de petites molécules et à bien d'autres rouages.

3) Mouvements des cellules

L'actine et la myosine permettent la contraction musculaire. D'autres protéines autorisent le cheminement des leucocytes à travers les tissus (diapédèse).

4) Communications entre cellules

Grâce aux hormones, aux cytokines, aux neuropeptides et à leurs récepteurs.

5) **Transports**

L'hémoglobine amène l'oxygène des poumons aux tissus et le gaz carbonique des tissus aux poumons. Les lipoprotéines plasmatiques véhiculent les lipides dans les divers sites où se déroule leur métabolisme. Certaines protéines sont spécialisées dans le transport d'ions ou de molécules, par exemple le glucose, à travers les membranes cellulaires.

6) **Énergie**

La dégradation des protéines fournit des acides aminés dont certains servent de source énergétique, en cas d'épuisement des réserves glucidiques et lipidiques.

7) **Vision**

Les photorécepteurs des cellules de la rétine sont la rhodopsine pour les bâtonnets (vision nocturne) et trois pigments visuels (bleu, rouge, vert) pour les cônes (vision diurne).

8) **Enzymes**

Cette fonction est si importante, dans le cadre de mes théories, que je lui ai consacré le chapitre 4 de cet ouvrage.

9) **Structure**

Encore un rôle primordial. Parmi les très nombreuses protéines qui concourent à l'édification de nos cellules et de nos tissus, je citerai quelques exemples :

- * Les histones qui empaquètent l'ADN pour constituer la chromatine.
- * L'albumine et les globulines abondantes dans le plasma.
- * Les protéines fibreuses : kératines, collagènes, élastine.
- * La myoglobine des muscles.
- * Les cytochromes et les flavoprotéines de la chaîne respiratoire mitochondriale.

7. Les nucléotides

On appelle **nucléotide** la réunion du nucléoside avec l'acide phosphorique. Nous en avons déjà parlé au chapitre 2. En somme, **chaque acide nucléique est formé d'une succession de nucléotides.**

Les nucléotides sont nombreux dans la nature, mais seuls quelques-uns ont une importance chez l'homme. Ce sont :

- * Certains coenzymes.
- * L'adénosine monophosphate cyclique (**AMPc**), régulateur de plusieurs métabolismes cellulaires.
- * Et surtout le trio adénosine triphosphate (**ATP**), adénosine diphosphate (**ADP**) et adénosine monophosphate (**AMP**).

L'ATP est toujours synthétisé sous l'influence d'un courant électrique. Dans la chaîne respiratoire par exemple, il prend naissance à partir d'ADP et de phosphore inorganique, à l'occasion d'un transfert d'électrons. L'énergie électrique est transformée en énergie d'une autre nature, stockée dans l'ATP. Ce phénomène sera expliqué plus longuement au chapitre « Catabolisme et anabolisme ».

L'ATP peut se transformer en ADP ou en AMP en libérant de l'énergie que la cellule peut utiliser. Dans les couples ATP/ADP et ATP/AMP, **l'ATP est le donneur d'énergie.**

B. CATABOLISME ET ANABOLISME

Pour vivre, l'organisme humain doit extraire de son **alimentation** :

- 1) **L'énergie** nécessaire au fonctionnement de ses cellules.
- 2) **Les matériaux** indispensables au renouvellement de ses constituants.

Ce but est atteint grâce à une série de réactions chimiques correspondant au **métabolisme énergétique ou catabolisme.**

Les cellules, disposant à la fois d'énergie et de matériaux de base, peuvent alors **fabriquer les constituants** propres à un organisme humain : glucides, lipides, protéines et acides nucléiques. Cette seconde série de réactions chimiques correspond au **métabolisme de synthèse ou anabolisme.**

Toutes ces réactions chimiques sont assurées par les enzymes. **La grande majorité des enzymes dégradent les molécules (catabolisme). Une petite quantité d'enzymes rassemblent les molécules (anabolisme)** (NEU et RANSBERGER 1995).

Ces réactions chimiques sont essentiellement des **réactions de réduction** et des **réactions d'oxydation, dites REDOX** (Mc CORD 2000). Elles consistent en transferts d'électrons ou d'atomes d'hydrogène d'une molécule à une autre. Les substances perdant des électrons sont dites oxydées. Les substances gagnant des électrons sont dites réduites.

1. Le métabolisme énergétique

Il est fort bien analysé dans les ouvrages d'AUBERT et coll. (1974), de LOUISOT (1983), d'ALBERTS et coll. (1986), MOUSSARD (1999), et dans une revue générale de MALEWIAK (1992).

La notion d'aliment

Le **soleil** est la source première d'énergie. Certaines bactéries et surtout les plantes vertes contenant de la chlorophylle, utilisent l'énergie solaire, grâce à la photosynthèse. L'énergie lumineuse, constituée par les photons solaires, est convertie en énergie de liaison chimique, avec synthèse de glucides à partir du gaz carbonique et de l'eau :



Les **cellules végétales** possédant de l'énergie et des glucides vont construire leurs molécules organiques : autres glucides, lipides, protéines et acides nucléiques. Les **animaux** qui se nourrissent des végétaux vont récupérer ce combustible et ces molécules qu'ils vont dégrader en corps simples à partir desquels ils vont synthétiser leurs propres constituants.

L'homme qui est omnivore se nourrit à la fois de végétaux et d'animaux. Ceux-ci lui fournissent l'énergie et les molécules organiques dont il a besoin. Ce sont des **aliments**. Pour être utilisés, ces aliments doivent subir une série de transformations.

La digestion

Les molécules organiques présentes dans les aliments ne peuvent être employées par l'homme sous leur forme initiale. En effet, beaucoup de glucides, de lipides et surtout de protéines et d'acides nucléiques ont une **structure différente des molécules humaines**.

La première étape du catabolisme est donc la **décomposition des grosses molécules en petites molécules**. C'est la digestion qui se déroule dans l'**appareil digestif** et principalement au niveau de l'intestin grêle. La plupart des réactions ont lieu en dehors des cellules, sous l'effet d'enzymes sécrétées dans la lumière de l'appareil digestif.

Le résultat idéal de la digestion est le suivant :

- * Les protéines sont décomposées en acides aminés et en très petits peptides.
- * Les glucides complexes sont décomposés en sucres simples.
- * Les lipides complexes sont décomposés en acides gras et glycérol.
- * Les acides nucléiques sont décomposés en oses, acide phosphorique, bases puriques et pyrimidiques, elles-mêmes scindées en corps plus simples.

Les principaux phénomènes de la digestion ont été étudiés au chapitre 5. Les petites molécules qui constituent le résultat de la digestion **traversent la muqueuse intestinale**, passent les unes dans le sang, les autres dans la lymphe et sont ensuite **captées par des cellules**, essentiellement les hépatocytes au niveau du foie. Toutes les étapes suivantes du catabolisme ont lieu dans les cellules.

Le catabolisme des glucides : premier stade

Il se déroule presque exclusivement dans le **cytosol**, en dehors des mitochondries. Ce processus ne fait donc pas appel à l'oxygène et est dénommé **glycolyse anaérobie**.

Le **glucose** (6 atomes de carbone) donne naissance à deux **pyruvates** (3 atomes de carbone) au bout d'une séquence de dix réactions enzymatiques, détaillées sur la figure 47. Les glucosanes et d'autres glucides vont se brancher sur la chaîne glycolytique au niveau du glucose 6 phosphate, première étape de dégradation du glucose.

Si l'on examine la figure 47, on constate qu'à deux des stades, une molécule d'ATP est transformée en ADP, alors qu'à deux autres stades, deux molécules d'ADP sont transformées en ATP. Pour chaque molécule de glucose, deux molécules d'ATP sont consommées et quatre molécules d'ATP sont régénérées. Le bénéfice est donc de **deux molécules d'ATP**.

Si le glucose apporté par les aliments est insuffisant, l'organisme peut se fournir en glucose, à partir du **glycogène**, forme de réserve accumulée dans le foie et les muscles.

Le catabolisme des glucides : second stade

Ce second stade s'effectue dans les **mitochondries**. Le pyruvate (3 atomes de carbone) perd CO_2 et se transforme en **acétyl coenzyme A** (2 atomes de carbone). L'acétyl coenzyme A est **au carrefour des trois catabolismes** glucidique, lipidique et protéinique. Non seulement la dégradation des

glucides aboutit à l'acétyl coenzyme A, mais il en est de même pour la dégradation des lipides et de certains acides aminés (figure 48).

L'acétyl coenzyme A va être intégré dans le **cycle tricarboxylique de Krebs**. Ce cycle comporte neuf séquences enzymatiques schématisées sur la figure 48. L'acétyl coenzyme A (2 atomes de carbone) va se combiner avec l'oxalo acétate (4 atomes de carbone) pour donner le citrate (6 atomes de carbone). Les molécules hexacarbonées vont subir des réactions de décarboxylation (perte de CO₂) et de déshydrogénation (perte de H₂) qui permettent de régénérer des molécules tétracarbonées, aboutissant à l'oxalo acétate qui boucle le cycle en se combinant avec l'acétyl coenzyme A.

Le cycle de Krebs se déroulant au niveau des mitochondries est considéré comme aérobie. En fait l'oxygène n'est pas utilisé au cours de ce cycle. Il entrera en jeu plus tard, aux derniers stades de la phosphorylation oxydative.

L'importance majeure du cycle de Krebs est de **produire de l'hydrogène et des électrons**. Les transformations de l'isocitrate, de l'α-cetoglutarate, du succinate et du malate libèrent chacune deux atomes d'hydrogène et deux électrons.

Catabolisme des lipides

L'hydrolyse des acides gras conduit à la formation de glycérol, puis de phosphoglycéraldéhyde qui vient s'intégrer dans la glycolyse anaérobie (figure 47). La mobilisation des graisses ou lipolyse entraîne la dégradation d'acides gras et la production d'acétate, puis d'acétyl coenzyme A qui vient se brancher sur le cycle de Krebs (figure 48).

Si le glucose apporté par les aliments est insuffisant, l'organisme peut mobiliser le **triacylglycérol**, forme de réserve d'acides gras, eux-mêmes transformables en glucose.

Catabolisme des protéines

Aux acides aminés fournis par la digestion des aliments se joignent les acides aminés provenant de la dégradation des protéines, à l'intérieur des cellules, par des protéinases (CARILLO et coll. 1995) :

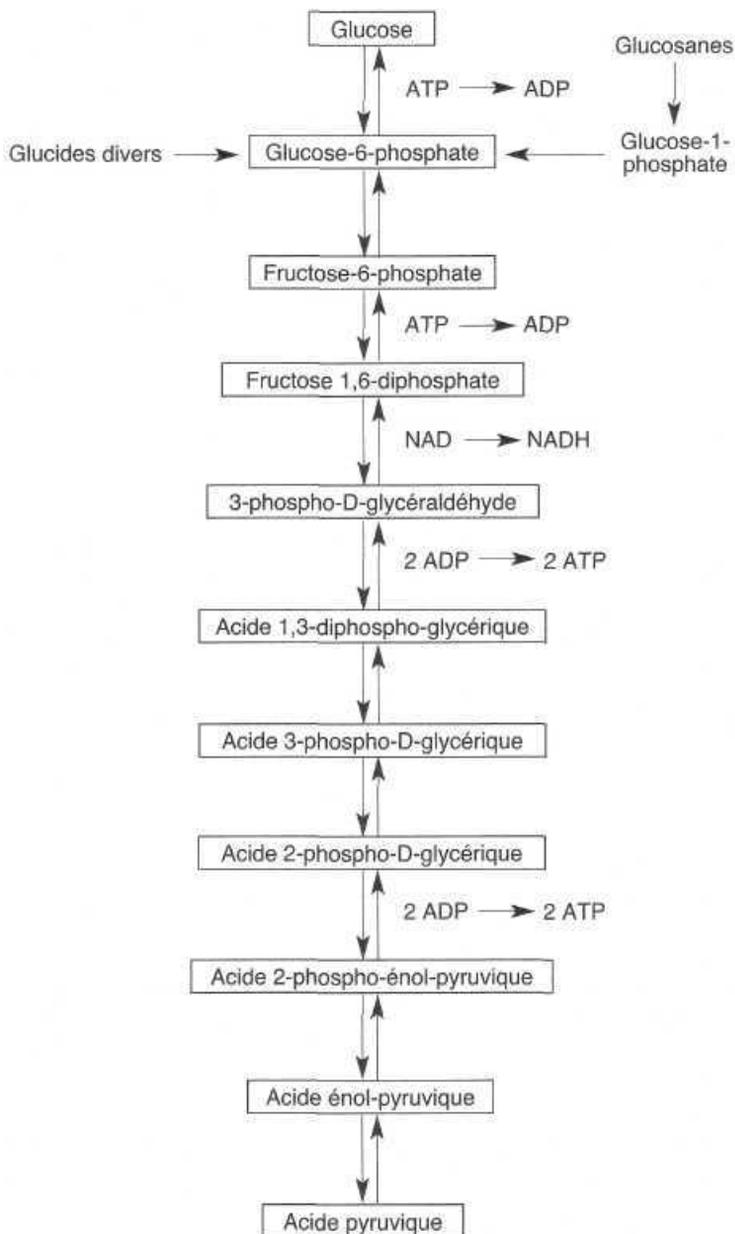
* **Les protéines d'origine exogène (bactéries, aliments) sont dégradées dans des vésicules d'endocytose où se déversent les lysosomes**, petits sacs bourrés d'enzymes agissant à pH acide, au voisinage de 5. Les principales enzymes sont les cathepsines, les carboxypeptidases et les oligopeptidases.

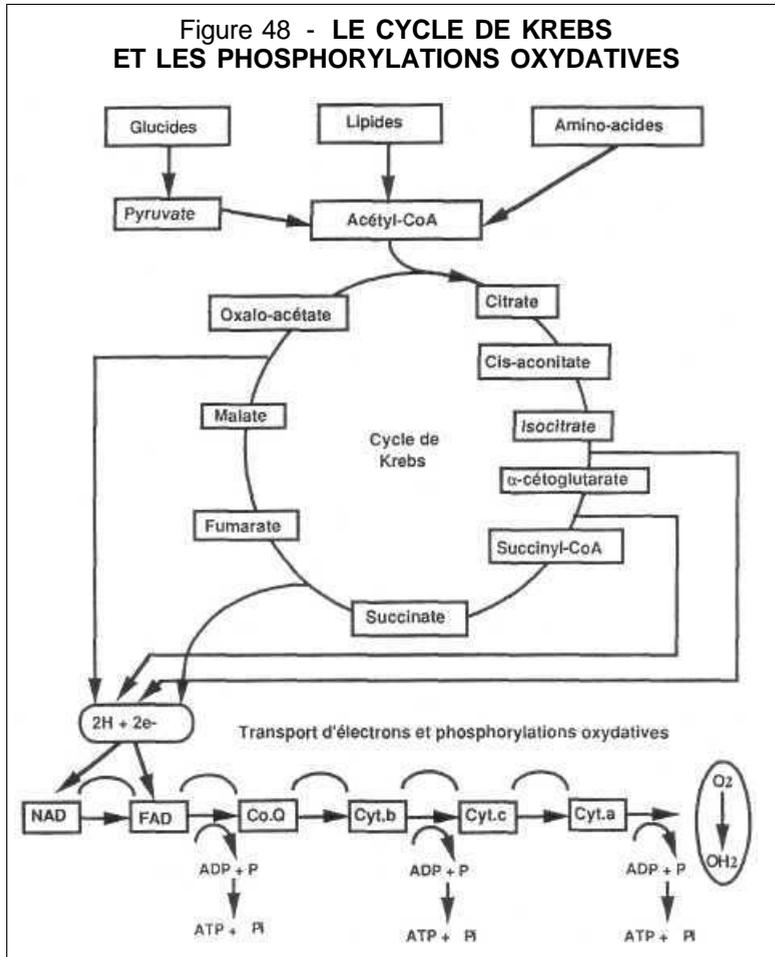
* **Les protéines d'origine endogène (virus, protéines humaines) sont dégradées dans le cytosol**, essentiellement par deux catégories d'enzymes : les calpaïnes et le protéasome (ACQUAVIVA et coll. 1999).

Chaque acide aminé qui subit une désamination peut se transformer en sucre, source d'une véritable **néoglucogénèse**. Deux acides aminés sont particulièrement glucoformateurs : l'acide glutamique et l'alanine. Pour d'autres acides aminés, le catabolisme conduit à l'acétyl coenzyme A et au cycle de Krebs.

Toutes les protéines ne sont pas totalement scindées en acides aminés. La scission peut s'arrêter au stade de peptides, récupérés par des molécules

Figure 47 - LA GLYCOLYSE ANAÉROBIE





HLA qui les transportent à la surface cellulaire pour les présenter aux lymphocytes T (voir chapitre 8).

La phosphorylation oxydative

Elle est l'œuvre des **transporteurs d'électrons (enzymes et cytochromes)** qui constituent la **chaîne respiratoire**, placée dans les **mitochondries**. Les transporteurs d'électrons interviennent dans un ordre précis (figure 48) :

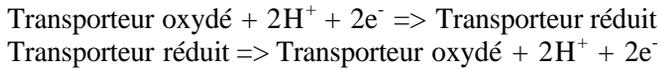
* NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) qui est une enzyme pyridinique.

* FAD (flavine adénine dinucléotide) qui est une enzyme flavinique.

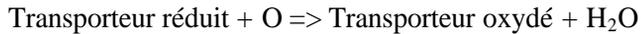
* Cœnzyme Q10 (ubiquinone) qui est une enzyme quinonique.

* Cytochromes b, c et a qui sont des chromoprotéines.

Les transporteurs d'électrons existent sous deux formes, l'une oxydée, l'autre réduite avec passage possible de l'une à l'autre selon le principe suivant :



Le transporteur sous forme oxydée accepte des atomes d'hydrogène ou des électrons et passe sous forme réduite. Il **transfère** ensuite les atomes d'hydrogène et les électrons sur un second accepteur et reprend la forme oxydée. La chaîne se termine au niveau du **dernier accepteur qui est l'oxygène**, avec formation d'une molécule d'eau :



Couplé avec ce transfert d'électrons se produit une **formation d'ATP** à partir de l'ADP et du phosphore inorganique, ce qui entraîne un **stockage d'énergie**. La transformation de l'ADP en ATP s'accompagne de la production d'esters phosphoriques Pi (figure 48). Ce processus associé à l'utilisation de l'oxygène à la suite d'une série de réactions d'oxydoréduction a conduit au terme de **phosphorylation oxydative**.

En somme, le transfert d'électrons libère une **énergie dite Red Ox**, constituée par un **gradient de protons** (RICQUIER et coll. 2002). Celle-ci est échangée contre une **énergie ATP**, seule utilisable par nos cellules. La **phosphorylation** de l'ADP en ATP consomme le gradient de protons (RICQUIER et coll. 2002). Le transfert d'énergie n'est pas complet, puisque 50 % de l'énergie Red Ox produit de la **chaleur** et que seuls les 50 % restants produisent de l'ATP.

Le **métabolisme aérobie** (mitochondries) est beaucoup plus efficace que le **métabolisme anaérobie** (cytosol) pour engendrer de l'énergie sous forme d'ATP. Une molécule de glucose donne 36 molécules d'ATP dans le premier système et seulement 2 molécules d'ATP dans le second.

Un schéma général du catabolisme est représenté sur la figure 49.

2. Le métabolisme de synthèse

Là encore, les principales données ont été puisées chez AUBERT et coll. (1974), LOUISOT (1983), ALBERTS et coll. (1986), MALEWIAK (1992) et MOUSSARD (1999).

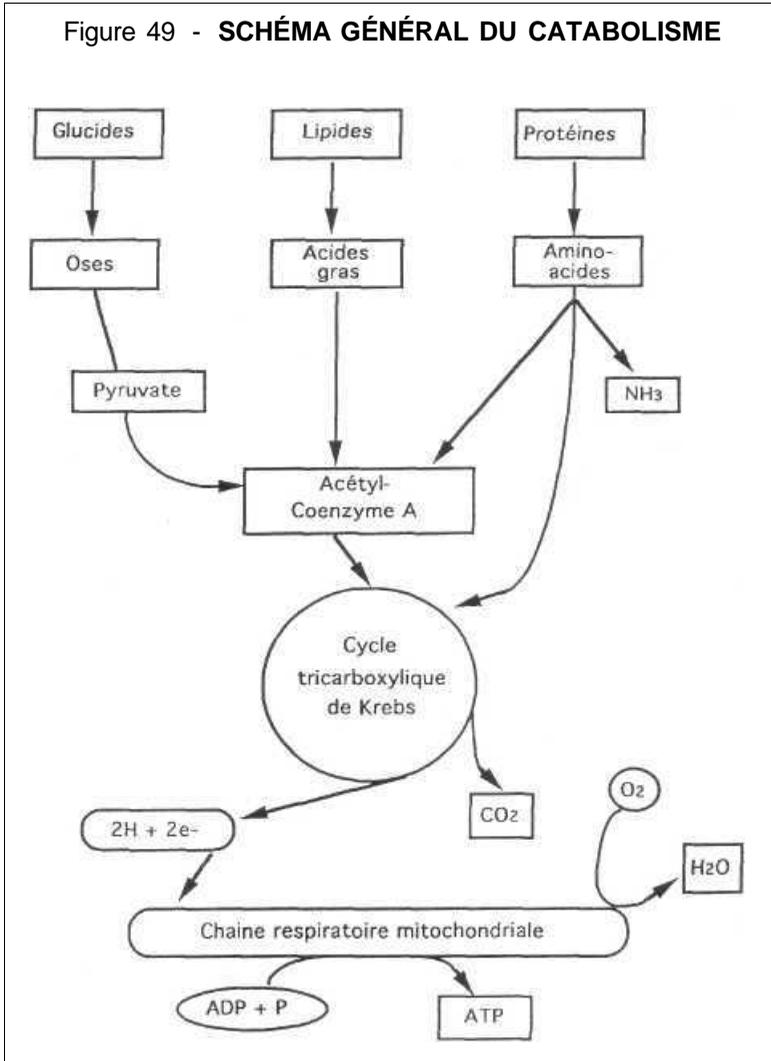
Les cellules doivent parfois se multiplier et doivent dans tous les cas remplacer leurs structures qui ont été détruites. Il convient donc qu'elles synthétisent leurs propres constituants : glucides, lipides, protéines et acides nucléiques.

Le catabolisme des aliments fournit aux cellules les éléments nécessaires à cette synthèse :

1) **L'énergie** disponible sous forme immédiate (l'ATP qui est hydrolysée en ADP ou AMP) et sous forme de réserve (le glucose et son polymère le glycogène).

2) **Les petites molécules de base** : sucres simples, corps gras simples, acides aminés, nucléotides, coenzymes.

À partir de ces petites molécules, la cellule **va construire progressivement des molécules de plus en plus volumineuses**. Chaque étape de ces fabrications nécessite l'intervention d'une enzyme. Alors que le catabolisme s'appuyait sur de nombreuses réactions d'oxydation, l'anabolisme fait

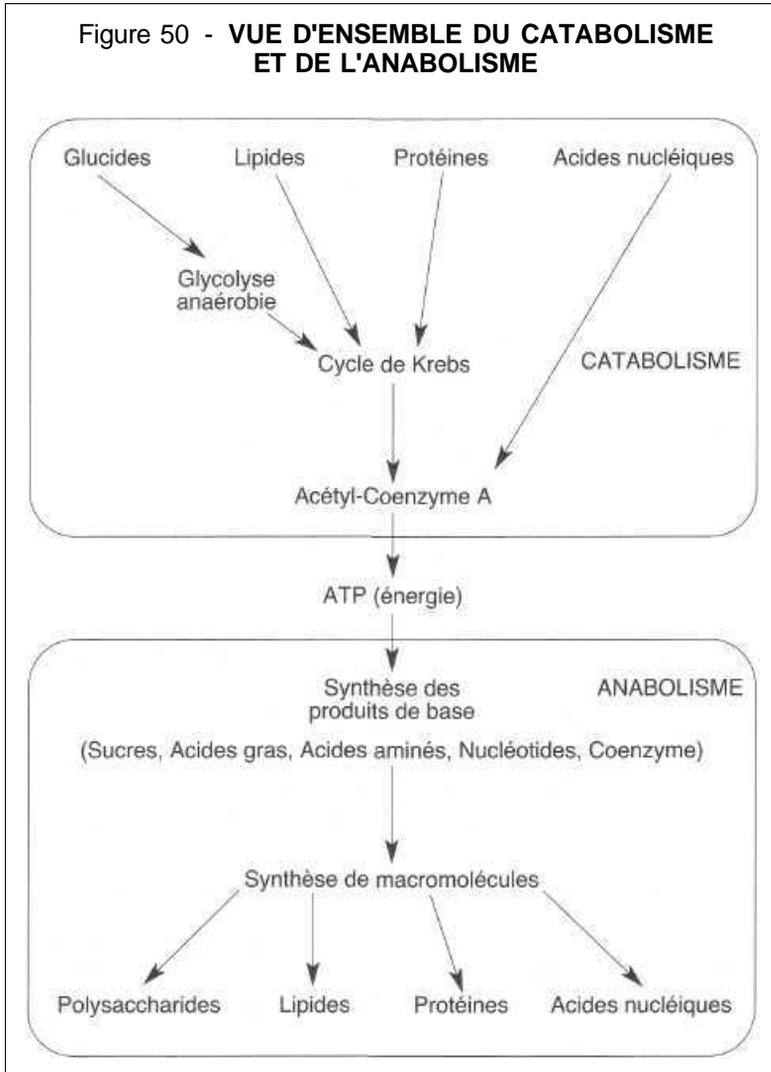


appel à de nombreuses réactions de réduction. **Le réticulum endoplasmique synthétise les lipides, les ribosomes synthétisent les protéines.** Les protéines, une fois terminées, doivent être **pliées** de façon très précise, pour que soit réalisé leur structure tertiaire. Ce processus est assuré par des **molécules dites chaperons**, aidées par certaines enzymes.

Cette synthèse ne s'effectue pas au hasard. Les macromolécules édifiées sont souvent spécifiques de l'espèce humaine et certaines sont spécifiques de l'individu lui-même. Ceci est particulièrement net au niveau des protéines et s'explique par le **contrôle génétique de l'anabolisme**. La structure primaire d'une protéine dépend absolument de la structure du gène correspondant à cette protéine. Cette notion essentielle a été développée au chapitre 2.

Les principaux événements du catabolisme et de l'anabolisme sont bien résumés par la figure 50.

Enfin la structure des protéines est souvent peaufinée par divers **processus terminaux** : phosphorylation, acétylation, méthylation ou sumoylation.



NOTIONS ESSENTIELLES DE PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

« *L'unité de base du corps humain est la cellule.* »
Professeur Arthur C. GUYTON.

« *Si vous regardez au microscope une cellule eucaryote vivante, vous observerez de vigoureux mouvements intérieurs. En contraste total avec une bactérie dont le contenu est immobile ou ondoie passivement, l'intérieur d'une cellule eucaryote grouille comme une ville.* »

Professeur Lynn MARGULIS.

A. QUELQUES DEFINITIONS

La cellule est un petit élément vivant, limité par une **membrane** et contenant un **cytoplasme**. Certaines cellules n'ont pas de noyau et sont dites procaryotes, d'autres ont un **noyau** et sont dites eucaryotes. Les bactéries sont des cellules procaryotes, les végétaux supérieurs et les animaux supérieurs sont constitués de cellules eucaryotes.

La cellule est **l'unité de la vie**. Tous les êtres vivants, à l'exception des virus, sont formés de cellules. On distingue :

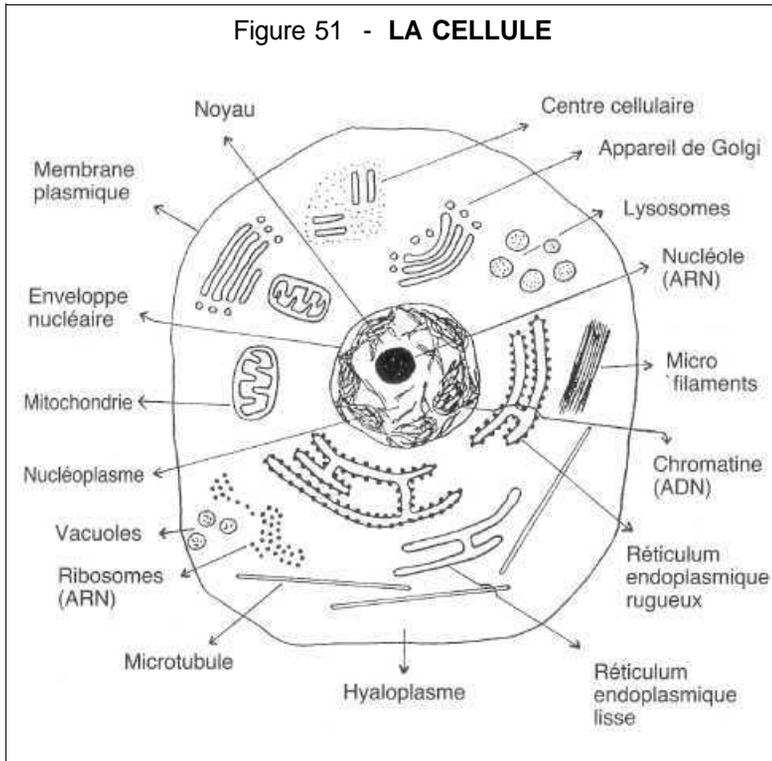
1) Les êtres monocellulaires qui comprennent les protozoaires, les bactéries et certains champignons.

2) Les êtres pluricellulaires qui comprennent les végétaux et les animaux. L'homme appartient à cette catégorie et son corps rassemble environ 10^{13} cellules. Chez les pluricellulaires, **toutes les cellules descendent d'une seule cellule initiale**, l'œuf, par divisions successives.

Quant aux virus, incapables de survivre seuls, ils sont des parasites qui siègent à l'intérieur des cellules.

B. STRUCTURE DES CELLULES HUMAINES

Elle est remarquablement décrite dans un ouvrage d'ALBERTS et coll. (1986) et de BASSAGLIA (2001). Une cellule comporte des membranes, un noyau et un cytoplasme divisé en sept compartiments : l'appareil de Golgi, les lysosomes, les péroxysomes, le réticulum endoplasmique, les mitochondries, les ribosomes et le cytosol (figure 51).



Les membranes

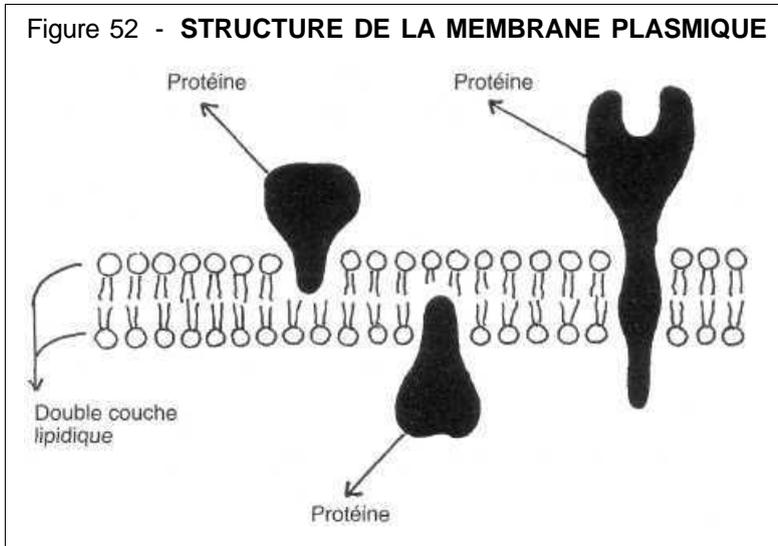
* La **membrane plasmique** est celle qui recouvre la cellule. Elle correspond seulement à 2 à 5 % de la totalité des membranes. Elle est constituée d'une **double couche de lipides**, surtout des phospholipides, milieu relativement fluide **dans lequel se déplacent des protéines**, extrêmement variées, molécules plus denses, les unes enchassées dans la membrane (protéines membranaires), les autres traversant la membrane du cytoplasme jusqu'à l'extérieur (protéines transmembranaires). Cette structure est schématisée sur la figure 52. La membrane plasmique n'est pas seulement une barrière passive. C'est aussi un **filtre actif**. Elle est perforée de nombreux canaux ioniques.

* Les **membranes internes**, de structure analogue à celle de la membrane plasmique, divisent la cellule en plusieurs compartiments. Ce cloisonnement permet à la cellule d'effectuer simultanément de nombreuses réactions chimiques qui seraient incompatibles dans un seul compartiment.

Le noyau

Organite propre à la cellule eucaryote, il est isolé du cytoplasme par une double membrane. Il communique cependant avec le cytosol par des ouvertures de l'enveloppe appelées **pores**, à travers lesquels se déroulent des échanges complexes.

Le noyau **contient l'ADN** dont nous avons étudié le rôle essentiel au chapitre 2. L'ADN est fortement complexé avec des protéines spécialisées



qui l'empaquettent : les histones. L'association de l'ADN et des histones est nommée chromatine. Les histones participent à la régulation de l'activité des gènes, en diminuant l'accessibilité de l'ADN à d'autres protéines.

Les **nucléoles** sont des formations arrondies, incluses dans le noyau. Constitués d'ARN, ils fabriquent à la chaîne des sous-unités de **ribosomes**.

L'appareil de Golgi

C'est un système de sacs aplatis, empilés comme des disques, accompagnés de petites vésicules. Sacs et vésicules sont entourés d'une membrane. Le Golgi, souvent placé près du noyau, est un **lieu de passage pour les macromolécules**. Il possède un triple rôle :

- * Il ajoute des glucides (glycosylation) ou modifie la structure des glucides sur certaines molécules.

- * Il trie les molécules selon leur destination.

- * Il emballe les molécules dans ses vésicules de sécrétion qui peuvent les transporter jusqu'à la membrane plasmique.

L'appareil de Golgi **agit comme un policier**, dirigeant les macromolécules qui le traversent vers leur destination intracellulaire correcte.

Les lysosomes

Ce sont des vésicules entourées d'une membrane, contenant de nombreuses variétés **d'enzymes hydrolytiques**, ayant une activité optimale en milieu acide, à pH 5. Ces enzymes permettent la dégradation des particules et des macromolécules. Il s'agit donc d'une véritable **digestion intracellulaire**.

La plupart des substances à dégrader viennent de l'extérieur et sont amenées aux lysosomes dans de grandes vésicules de phagocytose et de petites vésicules d'endocytose. Une minorité de substances vient de l'intérieur de la cellule et est amenée par des vésicules d'autophagie.

Les péroxysomes

Ce sont des vésicules limitées par une membrane, contenant des **enzymes oxydatives**, qui produisent et décomposent le peroxyde d'hydrogène. Les péroxysomes sont des sites essentiels pour **l'utilisation de l'oxygène**.

Le réticulum endoplasmique (RE)

C'est un réseau de feuillettes aplatis, de sacs et de tunnels formant un labyrinthe de canalisations disséminées dans l'ensemble du cytoplasme. La membrane du RE très étendue correspond à 50 % des membranes cellulaires et délimite une lumière spacieuse.

Le RE présente deux sortes de structures :

- * Le RE rugueux, parsemé sur sa paroi externe de ribosomes, spécialisés dans la **synthèse de protéines** qui sont ensuite souvent glycosylées.

- * Le RE lisse, qui intervient dans la **synthèse des lipides**.

Le RE sert aussi de **lieu de passage** aux protéines qu'il a fabriquées ou qui viennent du cytosol, avant qu'elles ne gagnent le Golgi. Il transporte les phospholipides jusqu'aux mitochondries.

Les ribosomes

Assemblage de protéines et d'ARN ribosomal, les ribosomes sont situés, les uns dans la membrane du RE rugueux, les autres dans le cytosol. Ils ont un rôle capital dans la **synthèse des protéines**, que nous avons détaillé au chapitre 2.

Les mitochondries

Ces organites petits mais nombreux sont les seuls, en dehors du noyau, à renfermer de l'ADN. Ils présentent :

- * Une membrane externe, perméable à toutes les molécules de poids moléculaire inférieur à 10 000.

- * Une membrane interne, imperméable, riche en protéines et lissée en nombreuses crêtes, ce qui augmente sa superficie.

- * Une matrice centrale contenant **l'ADN mitochondrial**, les **ARN mitochondriaux** (messenger et ribosomal) et de nombreuses **enzymes**.

La membrane interne sert de support au transport d'électrons qui convertissent l'énergie dégagée par les réactions d'oxydation en formes plus utilisables, en particulier en ATP. Sans mitochondries, la cellule dépendrait de la glycolyse anaérobie, peu efficace :

1 molécule de glucose ==> 2 molécules d'ATP.

Dans la mitochondrie, les glucides et les acides gras sont totalement oxydés en CO₂ et H₂O, en présence d'oxygène, avec une grande efficacité :

1 molécule de glucose ==> 36 molécules d'ATP.

Les mitochondries constituent de véritables **centrales énergétiques**. Il est généralement admis que les mitochondries sont des bactéries qui ont été incorporées dans les cellules eucaryotes primitives. Dès lors, ces cellules ont pu joindre au métabolisme anaérobie un **métabolisme aérobie**.

Le cytosol

Il correspond au cytoplasme restant après élimination de tous les organites recouverts de membrane. Il couvre 55 % du volume cellulaire. Il abrite de **nombreuses réactions métaboliques**. Des milliers d'enzymes participent au catabolisme et à l'anabolisme. De nombreuses protéines sont synthétisées par les ribosomes.

Dans le cytosol se trouve le **cytosquelette**. Ce sont des réseaux de filaments protidiques qui confèrent à la cellule sa forme, sa plasticité et parfois sa capacité à se mouvoir. On distingue trois types de filaments :

- * Les microtubules formés par des polymères de tubuline.
- * Les microfilaments formés de polymères d'actine.
- * Les filaments intermédiaires.

Le centrosome est le maître d'œuvre du cytosquelette. Il contrôle les mouvements des microtubules qui rayonnent autour de lui, les microtubules contrôlant à leur tour les mouvements des autres filaments.

C. COMMUNICATIONS DES CELLULES AVEC LE MILIEU EXTÉRIEUR

Les cellules doivent ingérer des substances nutritives essentielles et excréter des déchets métaboliques. Pour les petites molécules, elles disposent du transport transmembranaire. Pour les structures plus volumineuses, elles utilisent d'autres méthodes d'excrétion et de captation.

Le transport transmembranaire

La double couche lipidique de la membrane plasmique est imperméable à la plupart des molécules. Ce sont les protéines transmembranaires qui vont autoriser des passages.

1) Il existe un **transport passif** qui se fait à travers des canaux protéiques, c'est-à-dire dont les parois sont formées de protéines. Certains de ces canaux sont ouverts en permanence, d'autres seulement de façon transitoire. Ces derniers sont réglés, soit par un **ligand** (substance qui se lie à un récepteur), soit par l'équilibre entre milieu extracellulaire et intracellulaire.

2) Il existe un **transport actif** exercé par des protéines transporteuses qui se lient spécifiquement à une molécule précise et lui font traverser la membrane, dans un seul sens ou dans les deux sens. Parmi ces systèmes de transport actif, citons :

- * La pompe sodium/potassium qui expulse Na^+ et fait rentrer K^+ .
- * Le canal de fuite du potassium K^+ .
- * La pompe à calcium qui expulse Ca^{++} .

L'excrétion et la captation de substances

Pour rejeter des macromolécules ou des particules, la cellule dispose de deux moyens :

1) L'exocytose

Des vésicules fusionnent avec la membrane plasmique, puis s'ouvrent à l'extérieur et libèrent leur contenu.

2) Le bourgeonnement

La cellule émet un prolongement qui va ensuite s'étrangler au niveau de sa base. Un bourgeon se détache, emportant avec lui un certain nombre de substances.

Pour incorporer des substances du milieu ambiant, la cellule emploie plusieurs procédés dits d'endocytose, bien décrits par LOUVARD (1988) :

1. La pinocytose

C'est l'ingestion de fluides ou de solutés par l'intermédiaire de petites vésicules. Elle équivaut à une « boisson ».

2. La phagocytose

Elle est l'apanage des macrophages et des polynucléaires. Elle permet la captation de particules, de bactéries ou d'autres cellules sénescents, abîmées ou fragmentées. Le phagocyte émet des prolongements qui cernent la structure à ingérer et l'enferment dans une grosse vésicule. La fusion de celle-ci avec un ou plusieurs lysosomes permet aux enzymes de s'attaquer à la structure ingérée. Celle-ci est généralement digérée, mais parfois elle peut résister.

3. L'endocytose par récepteur

Un récepteur de surface va se lier à une molécule. Cette union déclenche l'attraction à l'intérieur de la cellule du couple récepteur/ligand. Celui-ci s'enfonce dans un puit isolé du Cytosol par ses parois formées par une protéine, la clathrine. Une vésicule va accueillir le couple ligand/récepteur libérant la clathrine. Ce processus est très spécifique, chaque récepteur ne pouvant accueillir qu'une molécule précise.

Les divers phénomènes qui viennent d'être exposés sont représentés sur la figure 53.

D. COMMUNICATIONS DES CELLULES ENTRE ELLES

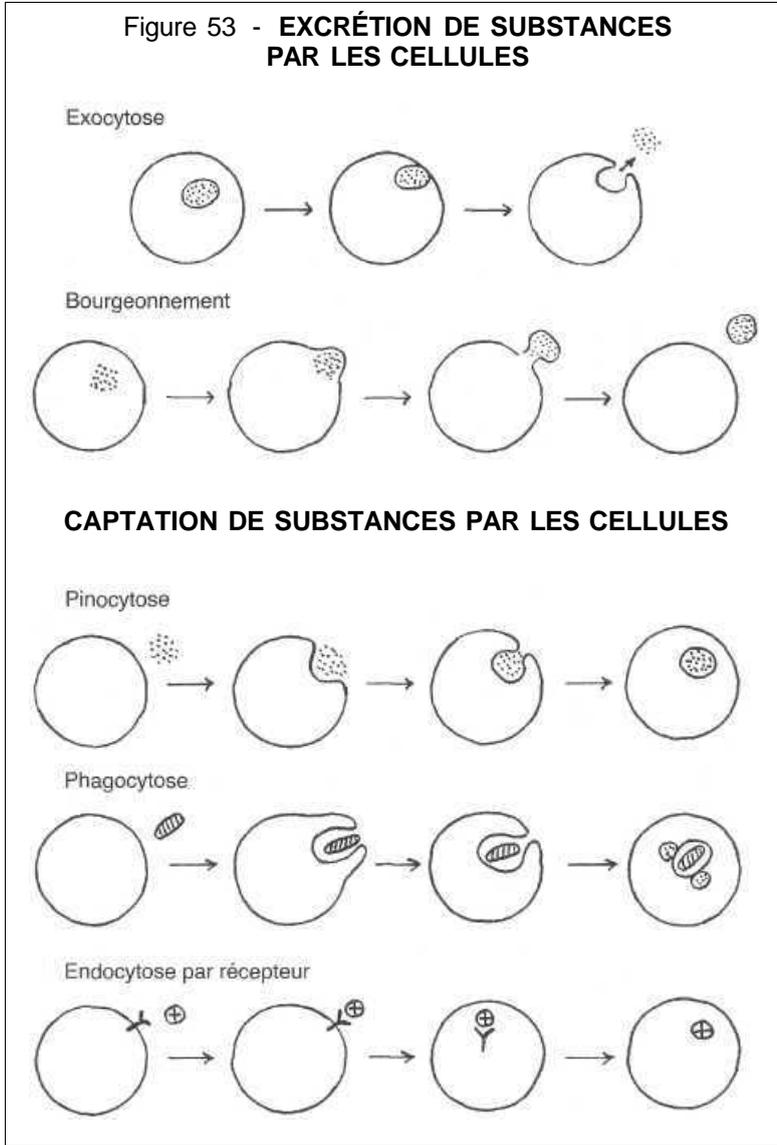
Pour expliquer que de très nombreuses cellules constituent un seul être vivant, il faut admettre que ces cellules ne sont pas indépendantes, mais communiquent entre elles. **Il est en effet nécessaire que soient coordonnées la croissance et l'activité des différentes cellules et que soit contrôlée leur organisation en tissus et en organes.** Il existe effectivement des communications nombreuses et complexes, les unes à distance, les autres par contact direct.

Les communications à distance

Elles sont réalisées par des substances chimiques appelées « premiers messagers » qui vont agir spécifiquement sur des « récepteurs » portés par les cellules cibles. Ces **messagers** se rangent en trois catégories :

1. Les médiateurs chimiques locaux

Ils n'agissent que sur les cellules de leur environnement immédiat et sont rapidement captés ou détruits. Exemples : l'histamine, les prostaglandines.



2. Les hormones

Elles sont sécrétées par les glandes endocrines (thyroïde, surrénales, ovaires, testicules) sous la direction de l'hypophyse, elle-même contrôlée par l'hypothalamus. La structure des hormones est variable :

- * Certaines sont des peptides, comme l'insuline, le glucagon, les hormones hypothalamiques.

- * D'autres sont des amines, comme l'adrénaline, la thyroxine.

- * D'autres sont des stéroïdes, comme les œstrogènes, les androgènes.

Les hormones peuvent agir à grande distance, car elles sont transportées vers les cellules cibles par le sang.

3. Les neurotransmetteurs

Ils sont libérés au niveau de la synapse, c'est-à-dire la zone de jonction entre la cellule nerveuse et la cellule cible, et agissent uniquement sur la cellule cible adjacente. Exemples : l'acétylcholine, la noradrénaline et de nombreux neuropeptides.

Les **récepteurs** de ces divers messagers se classent en deux groupes :

1) *Les récepteurs intracellulaires, cytoplasmiques ou nucléaires*

Exemples : ceux des hormones stéroïdes et des hormones thyroïdiennes. Les complexes hormone + récepteur se fixent sur la chromatine et règlent la transcription de certains gènes.

2) *Les récepteurs de surface, membranaires*

Exemples : ceux des neurotransmetteurs, des hormones protéiques et des facteurs de croissance. Ils assurent la **transduction membranaire**, c'est-à-dire la transmission d'un messenger venu de l'extérieur à l'intérieur de la cellule. Le fonctionnement de ces récepteurs est aujourd'hui assez bien connu (ALBERTS et coll. 1986, BOKAERT 1986, DANCHIN 1987, ISAKOV 1988). La fixation du messenger (ligand) sur son récepteur (protéine membranaire) à la surface externe de la cellule déclenche un **signal** transmis à l'intérieur de la cellule. Ce signal à lui seul ou en conjonction avec d'autres signaux entraîne la mise en action de certains enzymes qui sont des **protéines kinases**. Cette mise en action peut être obtenue de trois manières :

* Immédiate, le récepteur étant lui-même une kinase.

* Directe, le récepteur étant en relation sans intermédiaires avec une kinase.

* Indirecte, ce qui est le cas le plus fréquent. Le messenger influence une protéine de liaison qui active la synthèse d'un **second messenger intracellulaire**, celui-ci allant à son tour activer une kinase. On connaît trois types principaux de seconds messagers :

a) L'AMP cyclique (AMPc) et peut être la GMP cyclique (GMPc) où G = guanosine.

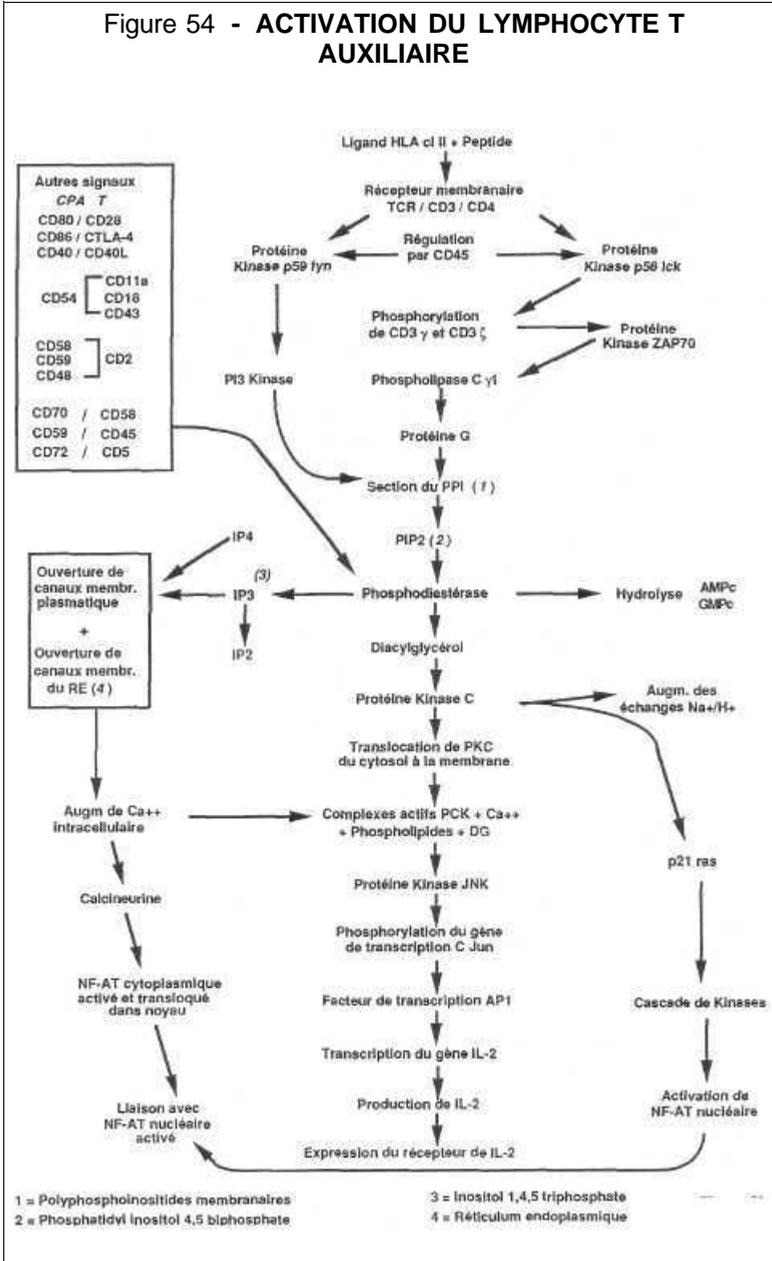
b) Certains lipides : les phosphoinositides.

c) L'ion calcium Ca^{++} , dont le taux augmente brutalement dans la cellule, d'une part grâce à l'ouverture de canaux ioniques membranaires permettant un afflux de calcium extracellulaire, d'autre part grâce à la mobilisation du calcium intracellulaire.

L'activation des kinases est l'aboutissement d'une cascade de réactions, souvent de phosphorylation/déphosphorylation. Elle est suivie de la mise en action d'autres enzymes et de facteurs de transcription. Pour avoir une idée de la **complexité des phénomènes**, on peut examiner la figure 54, où j'ai pris pour exemple **l'activation du lymphocyte T auxiliaire**. J'ai seulement représenté la voie d'activation principale, induite par la reconnaissance du couple HLA classe II + peptide antigénique par le TCR. Mais il existe bien d'autres signaux associés, dits de costimulation, qui chacun déclenchent de nouvelles cascades de réactions.

Il est inutile de retenir le détail de ces diverses cascades. Il faut seule-

Figure 54 - **ACTIVATION DU LYMPHOCYTE T AUXILIAIRE**



ment se souvenir que **la cellule est activée et va réagir** de façon variable selon son type (un neurone ne réagira pas comme un hépatocyte) et selon les kinases mises en œuvre par le couple ligand/messager. Nous avons vu au chapitre « la réponse immunitaire » les conséquences de l'activation des lymphocytes.

Les communications par contact direct

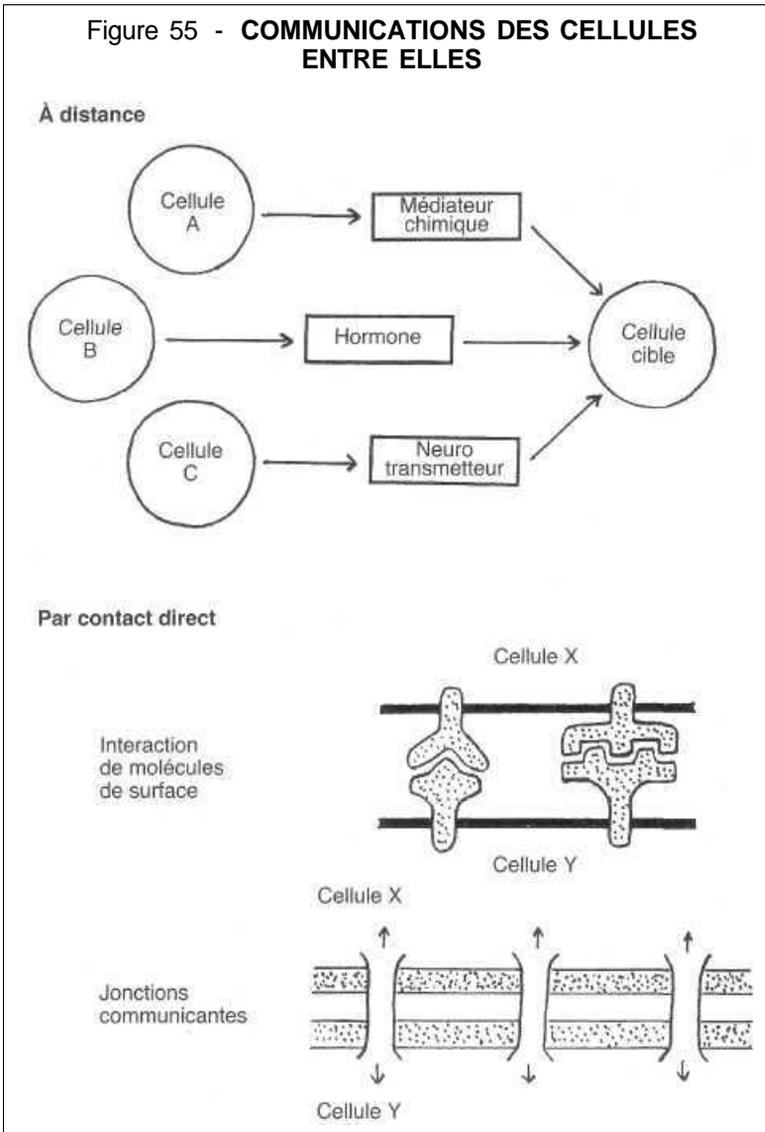
Elles se font de deux façons :

1) L'interaction de molécules de surface

Un excellent exemple en a été fourni avec la coopération cellulaire au cours de la réponse immunitaire (chapitre 8).

2) Les jonctions communicantes

De nombreuses cellules sont liées entre elles par des canaux allant d'un cytoplasme à l'autre en traversant les membranes plasmiques. La paroi des canaux est formée par une famille de protéines : les connexines (PESCHAN-SKI 1994). Ces canaux autorisent le passage de certains ions (K^+ , Ca^{++}) et



de seconds messagers (cascade de l'AMPC et cascade des phosphoinositides). Ces jonctions mettent en évidence l'influence régulatrice d'une cellule sur une autre cellule. Elles disparaissent souvent sur les cellules cancéreuses.

Les divers modes de communication entre les cellules sont illustrés par la figure 55.

3) Les jonctions cellulaires

Elles sont de plusieurs types :

* **Les jonctions étanches ou serrées** correspondent à des zones d'accellement des membranes entre cellules épithéliales ou cellules endothéliales. Les protéines transmembranaires se lient par leur partie extra-cellulaire. Elles interagissent probablement avec des protéines intracellulaires, dont l'actine. Ces jonctions empêchent totalement ou partiellement les passages de molécules ou d'ions entre les cellules.

* **Les jonctions d'ancrage** peuvent :

a) Réunir deux cellules, les ceintures d'actine entourant chaque cellule étant reliées par des molécules de cadhérine.

b) Réunir une cellule à la matrice extra-cellulaire par des chaînes : filaments d'actine (dans la cellule) + intégrines (transmembranaires) + fibronectine (dans la matrice).

* Les **desmosomes** ressemblent à des boutons pressions, qui unissent deux cellules par des chaînes : filaments intermédiaires (dans les cellules) + plaque cytoplasmique faite de caténines (dans les cellules) + cadhérines (transmembranaires et intercellulaires).

* Les **hémidesmosomes** unissent la cellule à la membrane basale par des chaînes : filaments intermédiaires (dans la cellule) + plaque cytoplasmique (dans la cellule) + intégrines (transmembranaires) + laminine (dans la membrane basale).

Nous avons vu quelques exemples de ces jonctions cellulaires, lors de la description des **entérocytes**, au chapitre 5.

E. LA MITOSE

Notions générales

La mitose est une **division cellulaire** où la cellule mère donne naissance à deux cellules filles possédant le même nombre de chromosomes que la cellule mère. Elle se différencie de la méiose, qui intervient dans la formation des spermatozoïdes et des ovules. Ici les cellules filles ne conservent que la moitié des chromosomes de la cellule mère.

Les mitoses sont indispensables au développement de l'organisme humain à partir d'une seule cellule originelle. Dans le corps humain constitué, **les capacités de mitoses varient selon les catégories de cellules**. Ainsi les kératinocytes de l'épiderme et les hépatocytes du foie restent toujours capables de se diviser, alors que la plupart des neurones ne se divisent plus.

Le **cycle cellulaire**, en cas de division possible, comporte quatre phases :

- * G1 : préparation à la replication de l'ADN.
- * S : période de synthèse de l'ADN.
- * G2 : préparation à la division cellulaire.
- * M : période de mitose.

Le cycle cellulaire peut être arrêté en divers points :

- * Un point de restriction situé en G1, déclenché par la présence d'altérations dans l'ADN.
- * Un point de contrôle en fin de S, déclenché par la présence d'ADN non répliqué.
- * Un point de contrôle en G2, déclenché par des altérations dans l'ADN répliqué.
- * Un point de contrôle en M, déclenché par un mauvais alignement des chromosomes lors de la métaphase.

Le cycle cellulaire est **contrôlé de manière très stricte** par plusieurs moyens (MONIER 1995) :

- * La télomérase, une enzyme qui réplique les extrémités des chromosomes. Un raccourcissement trop marqué des chromosomes empêche toute mitose.

- * Les interactions entre cellules, à distance et par contact direct.

- * Les interactions entre les cellules et la matrice extracellulaire.

- * Des **complexes cdK/cycline**, où cdK signifie Kinase dépendant de cycline, qui interviennent en des endroits précis :

Au point de restriction : cdK4/cycline D.

Au passage de G1 à S : cdK2/cycline E.

Au passage de S à G2 : cdK1/cycline A.

Au passage de G2 à M : cdK2/cycline B.

Des inhibiteurs peuvent neutraliser ces complexes cdK/cycline, bloquant en cas de besoin le cheminement vers la mitose.

Les diverses données concernant le cycle cellulaire sont rassemblées sur la figure 56

Des perturbations dans le contrôle du cycle cellulaire sont impliquées dans les **cancers**. Elles aboutissent à des mitoses trop fréquentes des cellules malignes, avec formation d'une tumeur.

Déroulement de la mitose

Il se fait en quatre stades (figure 57) :

Prophase

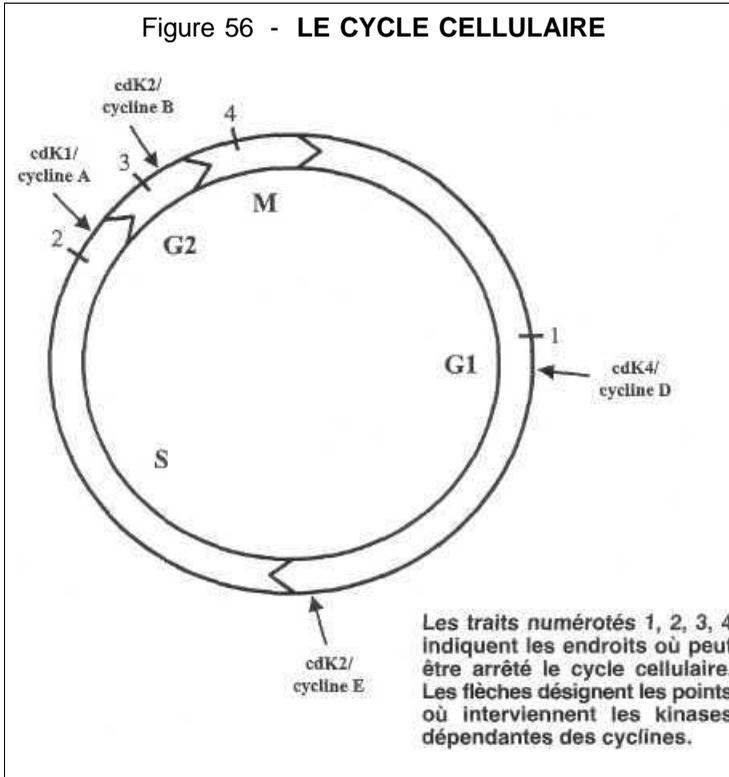
- * Les chromosomes, jusqu'alors invisibles, s'individualisent dans le noyau.

- * Un fuseau de microtubules se forme, joignant les deux paires de centrioles.

Métaphase

- * La membrane nucléaire disparaît.

- * Les chromosomes vont se lier aux microtubules du fuseau et vont se déposer en une plaque équatoriale.



Anaphase

- * Les chromosomes se séparent en deux lots de 23 chromosomes, qui migrent le long du fuseau vers les deux pôles de la cellule.
- * Les deux paires de centrioles se dupliquent.

Télophase

- * Les chromosomes se rassemblent en deux amas.
- * Le fuseau mitotique se dissout.
- * Une membrane entoure les deux noyaux.
- * Les chromosomes redeviennent invisibles.
- * Un étranglement progressif du cytoplasme sépare les deux cellules filles.

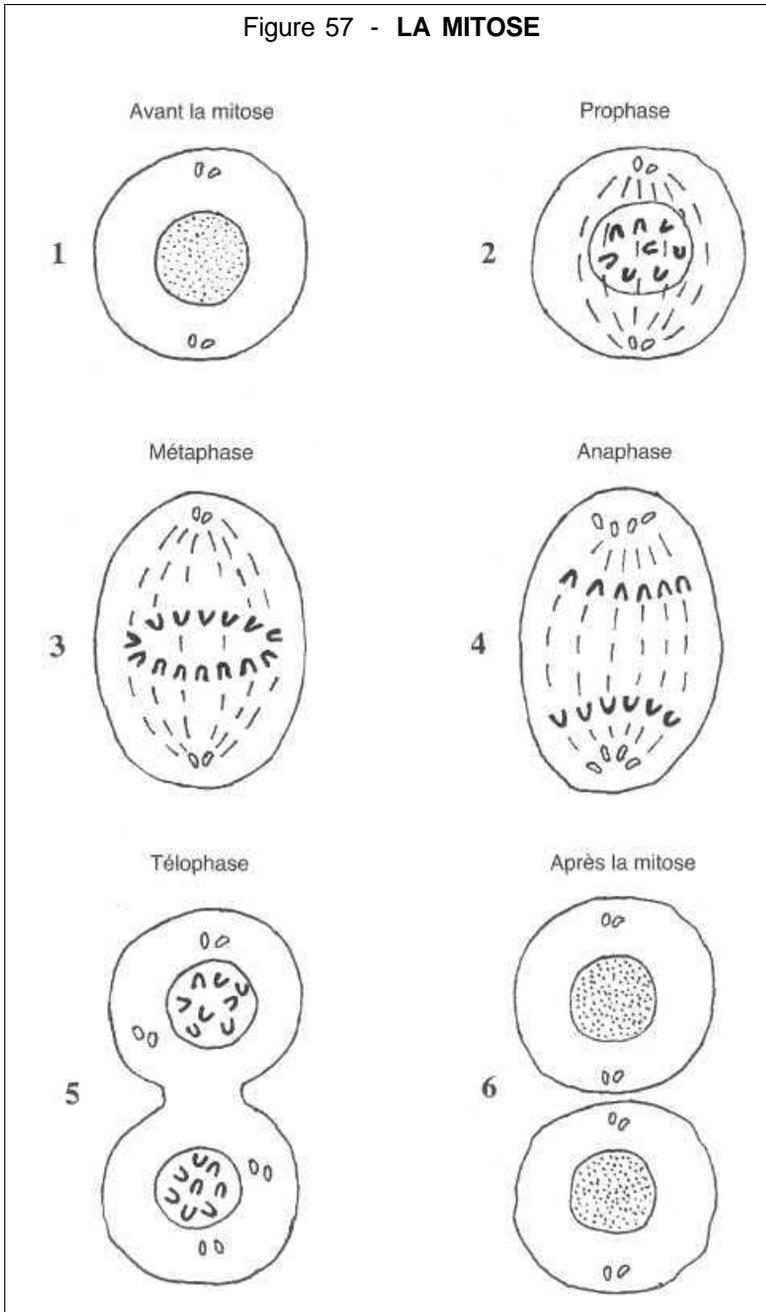
F. L'APOPTOSE

Définition

L'apoptose est la **mort de la cellule, au terme d'un suicide programmé**. C'est un processus qui est mis en œuvre lorsque la destruction de la cellule est profitable à l'organisme. Ce **phénomène actif et régulable** est tout à fait différent de la nécrose où la mort cellulaire est accidentelle et passive.

L'apoptose frappe en particulier :

- * Les cellules infectées par les virus.
- * Les cellules cancéreuses.



* Les cellules saines devenues inutiles, par exemple les lymphocytes en excès lorsqu'un agresseur a été éliminé par la réponse immunitaire.

* Les tissus qui ne sont plus nécessaires.

L'apoptose est donc un **acte physiologique** qui permet le développement normal des organes et qui contrôle avec précision le nombre de cellules. Mais **parfois l'apoptose devient pathologique** :

* Soit parce qu'elle est insuffisante, autorisant par exemple la croissance d'une tumeur cancéreuse.

* Soit parce qu'elle est excessive, comme dans le SIDA où elle provoque la disparition des lymphocytes T CD4.

L'apoptose de découverte assez récente a été très étudiée au cours des dernières années (EVAN et coll. 1995) (VAUX et STRASSER 1996) (WALLACH 1997). Elle se déroule en **trois stades** : induction, phase effectrice et dégradation.

Phase d'induction

L'apoptose peut être déclenchée par des **stimulus très variés**, molécules qui vont se lier à des **récepteurs membranaires** portés par la cellule cible.

Parmi ces molécules stimulantes, on peut citer :

* Le **ligand de Fas** qui se lie à **Fas**, également nommé Apo 1 ou CD95.

* Le TNF qui se lie au récepteur p55 du TNF ou CD 120 a.

* Les radicaux libres.

Mais il existe bien d'autres ligands, dont la liste est établie sur la figure 58.

Phase effectrice

La stimulation des récepteurs membranaires va générer des **signaux** qui, par des voies variées, vont activer des **cystines protéases de la famille ICE** (interleukin 1b converting enzyme), également appelées **caspases**. On a recensé une dizaine de ces caspases. Ainsi par exemple, la fixation du ligand de Fas sur Fas mobilise une structure nommée FADD qui va mettre en action la caspase FLIP (figure 58).

Les caspases provoquent une **augmentation brutale de la perméabilité de la membrane interne des mitochondries** (KROEMER et coll. 1997), suivie de la sortie hors des mitochondries du cytochrome C et de l'AIF. Quand cette sortie a eu lieu la cellule est condamnée (KAHN 1997).

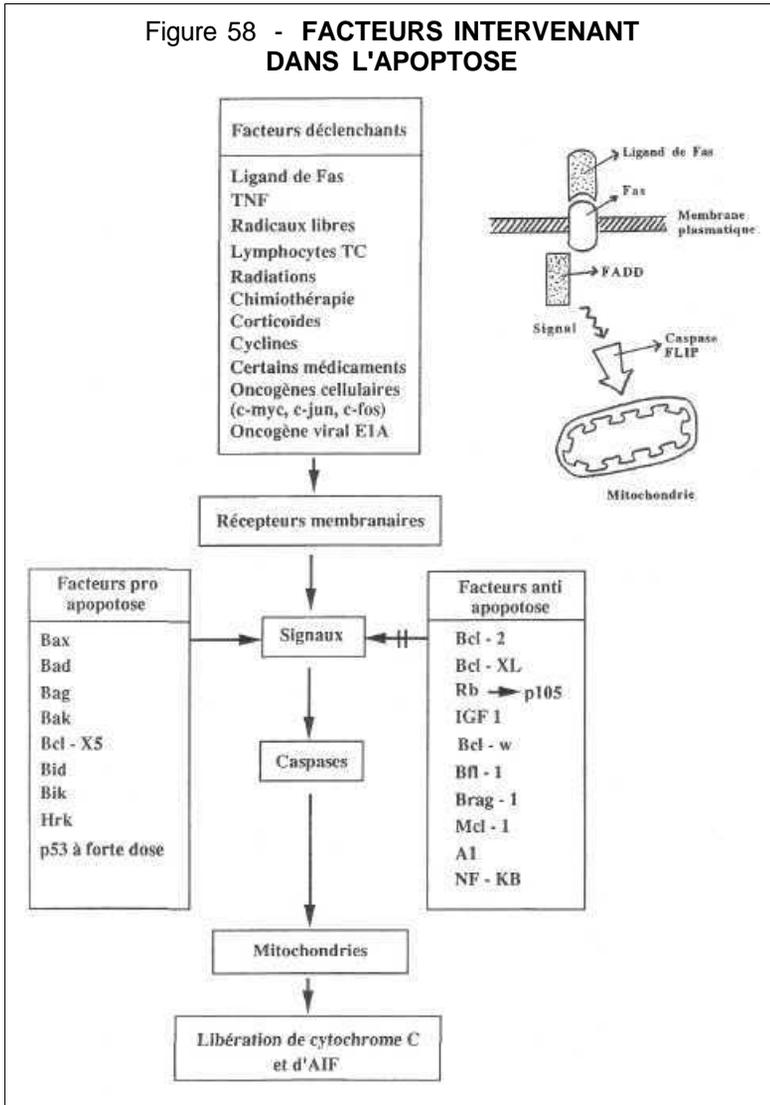
Certaines substances favorisant le déroulement de la phase effectrice, comme **Bax** et **Bad**. D'autres bloquent cette phase effectrice et empêchent l'apoptose, comme **Bcl-2** et **Bcl-XL**. La liste des molécules proapoptose et antiapoptose actuellement connues est présentée sur la figure 58.

La protéine **p53** est fabriquée en quantité plus élevée dans toute cellule dont les gènes ont été altérés. Mais **son action varie selon la dose** :

* À dose moyenne, elle déclenche la mise en œuvre des systèmes réparateurs de l'ADN.

* À forte dose, produite en cas d'échec dans la réparation de l'ADN, elle induit une apoptose.

Le facteur de transcription **NF-KB** a aussi un rôle clef. Son absence autorise l'apoptose. Sa présence et son activation lui permettent de gagner le noyau, de se lier à l'ADN et d'entraîner la production de protéines qui bloquent l'apoptose.

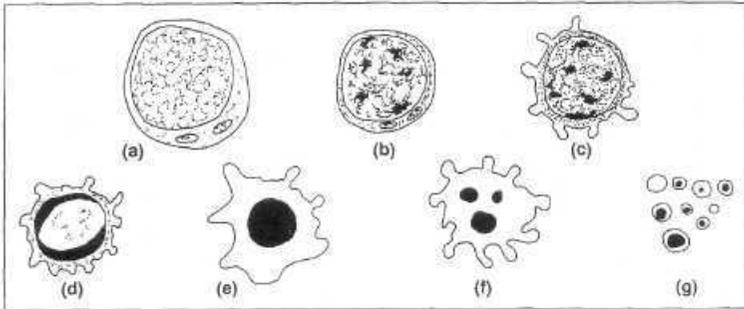


Phase de dégradation

Ce processus a été bien décrit par COHEN (1993) et est illustré par la figure 59 :

- * Diminution du volume cellulaire.
- * Condensation des **organites**.
- * Condensation de la chromatine nucléaire.
- * Altérations de la **membrane** plasmatique.
- * Atrophie et morcellement du **noyau**.
- * Fragmentation de la cellule en **corps apoptotiques**.
- * Phagocytose de ces corps apoptotiques.

Figure 59 - APOPTOSE : PHASE DE DÉGRADATION



- (a) La cellule normale.
- (b) Diminution de volume de la cellule et condensation des organites cytoplasmiques et de la chromatine nucléaire.
- (c) Altérations de la membrane plasmatique.
- (d) Perte du volume cellulaire accentué et condensation accrue de la chromatine.
- (e) Réduction de volume et densification du noyau.
- (f) Fragmentation du noyau.
- (g) Fragmentation de la cellule en corps apoptotiques.

G. LA MATRICE EXTRACELLULAIRE (MEC)

1. Nécessité de la MEC

Les cellules ne peuvent survivre seules face à diverses agressions. Elles mettent donc en place un **environnement protecteur**, la MEC (SCOTT-BURDEN 1994).

2. Structure de la MEC

Elle a bien été décrite par PISCHINGER (1994) et BASSAGLIA (2001). La MEC comporte plusieurs éléments :

- * La **substance fondamentale**, essentiellement formée de **protéoglycannes**. Ces molécules sont constituées de nombreuses chaînes de polysaccharides, les glycosaminoglycannes, rattachés à une protéine centrale.

- * Les **protéines fibreuses**, qui se distinguent en deux variétés :

- a) Celles qui ont un rôle structural : le **collagène** avec ses quatre types I, II, III, IV, l'**élastine** qui confère aux tissus leur élasticité et certaines glycoprotéines.

- b) Celles qui ont un rôle dans l'adhésion des cellules à la MEC : **fibronectine** et **laminine**.

- * **L'acide hyaluronique**.

- * La partie terminale des **capillaires** sanguins.

- * Les **terminaisons nerveuses** végétatives.

- * Le **liquide extra-cellulaire**, essentiel pour la transmission des signaux.

La MEC peut réaliser deux sortes de trames :

- * Une trame lâche, dans laquelle les cellules peuvent se déplacer : c'est le **tissu conjonctif**.

* Une trame serrée, avec une lame basale sur laquelle reposent les cellules : c'est le **tissu épithélial**.

3. Fonctions de la MEC

Ces fonctions multiples ont été bien définies par PISCHINGER (1994) et BASSAGLIA (2001) :

* **Rôle structural** : la MEC constitue non seulement les lames basales, mais aussi la plus grande partie de la cornée, des tendons, des cartilages, des os et des dents. Ces deux dernières structures sont complétées par des dépôts de cristaux de phosphate de calcium. Le glycocalix, film glucidique superficiel recouvrant plusieurs cellules comme les entérocytes, est aussi de la MEC.

* **Protection des cellules** contre les agressions mécaniques (compression, étirement).

* Maintien de l'**environnement hydraté** nécessaire à la vie des cellules.

* **Nutrition** des cellules et **élimination des déchets** produits par leur métabolisme, avec la participation des capillaires sanguins.

* **Echanges de signaux** avec les cellules, permettant à la MEC de réguler la composition du milieu intracellulaire, de maintenir les cellules à l'état différencié et de contrôler le cycle cellulaire.

H. ORGANES, TISSUS, APPAREILS ET SYSTÈMES

À partir de l'œuf initial, des divisions successives vont engendrer une immense quantité de cellules qui constituent le corps humain. **Ces cellules se différencient** pour être capables d'exercer des **fonctions précises**. On distingue ainsi plus de 200 variétés de cellules. Citons par exemple :

* Les hématies (sang) spécialisées dans le transport de l'oxygène et du gaz carbonique.

* Les myocytes (muscles) dotés d'élasticité, de contractilité, pourvus de réserves abondantes d'énergie sous forme de glycogène.

* Les hépatocytes (foie) extrêmement riches en enzymes qui leur permettent d'effectuer la grande majorité des réactions chimiques de catabolisme et d'anabolisme.

* Les neurones (cerveau) responsables de la motricité, de la sensibilité, de la mémoire et de l'intelligence.

Certaines cellules et certains éléments de la matrice extracellulaire se regroupent pour former certaines unités :

* Sur le plan anatomique, on parle d'organes.

* Sur le plan histologique, on parle de tissus.

* Sur le plan fonctionnel, on parle d'appareils ou de systèmes.

La notion d'**organe** est familière à tous. Le foie, le pancréas, le rein, la rate, le cœur sont des organes. La notion de **tissu** repose sur la présence de cellules ayant des caractères particuliers :

* Le **tissu épithélial** a l'aspect de cellules unies les unes aux autres, disposées sur une ou plusieurs couches, reposant sur une lame basale. L'épiderme de la peau, les muqueuses, les cellules glandulaires sécrétantes sont des exemples de tissus épithéliaux.

* Le **tissu conjonctif** comprend surtout des cellules dérivées des monocytes/macrophages au sein d'une abondante matrice extracellulaire. Ces cellules peuvent être isolées et mobiles, comme les macrophages qui assurent d'importantes fonctions dans les réponses inflammatoire et immunitaire. Ces cellules peuvent être fixes ou unies, comme les synoviocytes afin d'éduifier la synoviale, membrane qui tapisse les surfaces articulaires.

Un organe peut contenir plusieurs tissus. Ainsi l'intestin grêle possède une muqueuse (tissu épithélial) et une sous-muqueuse (tissu conjonctif). Un organe peut exercer plusieurs fonctions. Ainsi le pancréas a une sécrétion exocrine (protéases, lipase, amylase) nécessaire pour la digestion des aliments dans l'intestin grêle et une sécrétion endocrine (insuline, glucagon) nécessaire à la bonne utilisation du glucose par les cellules, en particulier les myocytes.

Sous le nom **d'appareil** ou de **système**, on regroupe un ensemble de cellules, d'organes et de tissus qui concourent à un même but. Ainsi l'appareil digestif réunit tous les éléments qui participent à la digestion des aliments, c'est-à-dire :

* Le tube digestif : bouche, œsophage, estomac, intestin grêle, colon.

* Les glandes qui lui sont annexées : glandes salivaires, foie, pancréas.

De la même manière, on parle d'appareil respiratoire, d'appareil cardiovasculaire, de système nerveux et de système endocrinien.

LA THÉORIE DE L'ENCRASSAGE

« La force vitale recherchera toujours à rejeter hors du sang le plus de toxines possibles. Mais ce qu'elle ne peut éliminer par les émonctoires sera repoussé dans les profondeurs du corps. Les toxines vont ainsi pénétrer jusqu'à l'intérieur des cellules. »

Docteur Paul CARTON.

A. LE FONCTIONNEMENT DES CELLULES

La vie des cellules humaines nécessite le déroulement de **très nombreuses réactions** physiques et chimiques, réalisées par une **machinerie fort complexe**. Aux chapitres 2, 4, 8, 16 et 17 ont été décrits les principaux rouages du fonctionnement cellulaire :

* L'apport en quantités correctes de **matériaux** de qualité correcte : eau, minéraux, oligoéléments, vitamines, glucides, lipides, protides, acides nucléiques.

* L'activité de multiples **enzymes** dans les divers compartiments des cellules.

* Le **transport transmembranaire**, passif à travers des canaux protéiques, actif grâce à des protéines transporteuses.

* **L'excrétion de macromolécules** par exocytose ou bourgeonnement.

* La **captation de substances** par pinocytose, phagocytose ou endocytose par récepteur.

* La **communication à distance** avec d'autres cellules, faisant intervenir des premiers messagers, des récepteurs, des seconds messagers et la cascade d'activation des kinases.

* La **communication par contact direct** avec d'autres cellules, par interaction de molécules de surface et par jonctions communicantes.

* Le fonctionnement normal des **jonctions** qui unissent les **cellules épithéliales** entre elles et avec la matrice extra-cellulaire : jonctions serrées, jonctions d'ancrage, desmosomes et hémidesmosomes.

* Les fonctions multiples assurées par la **matrice extracellulaire** : soutien, protection, nutrition, épuration et régulation des cellules.

* Les nombreuses réactions, surtout d'oxydation, qui permettent le **catabolisme** : glycolyse anaérobie, cycle de Krebs, voie des pentoses phosphates et phosphorylations oxydatives.

* Les nombreuses réactions, surtout de réduction, qui assurent l'**anabolisme**.

* L'augmentation ou la diminution de l'**expression des gènes**, commandée par des protéines qui se fixent ou se détachent des séquences d'ADN du promoteur et du modulateur.

* La **transcription** des gènes en ARN messenger.

* La **traduction** de l'ARN messenger en protéines.

* Les **modifications post traductionnelles** des protéines, comme la glycosylation.

* Le déroulement normal des **réponses immunitaires**, avec la présentation des antigènes par les CPA, la reconnaissance et la réponse aux antigènes par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules NK, l'expression des molécules d'adhésion et la sécrétion des cytokines.

* Le déroulement normal des **réponses inflammatoires**, avec l'action des polynucléaires neutrophiles, de médiateurs plasmatiques et de médiateurs cellulaires.

* La production plus ou moins forte, la neutralisation plus ou moins efficace des **radicaux libres**.

* La libération des **neuropeptides**.

* La sécrétion des **hormones**.

* La division des cellules ou **mitose**.

* Le suicide programmé des cellules ou **apoptose**.

B. LES DÉCHETS VENUS DE L'INTESTIN

Comme nous l'avons vu avec les maladies auto-immunes, certains **aliments modernes** et la **flore de putréfaction** qu'ils entraînent se comportent en **agresseurs** pour la muqueuse intestinale. La destruction ou la disjonction de certains entérocytes rendent le **grêle trop perméable**. Diverses molécules d'origine alimentaire et bactérienne vont traverser la barrière intestinale et passer dans la **circulation générale**. Ceci peut avoir des conséquences dangereuses, mais variables selon la structure des molécules.

Les **peptides antigéniques** et les **protéines superantigènes** sont les principales molécules capables de provoquer une réponse immunitaire, secondairement accompagnée d'une réponse inflammatoire. L'aboutissant pathologique de ces phénomènes est représenté par les **maladies auto-immunes**.

D'autres molécules n'ont pas ce pouvoir immunogène. Citons en particulier :

* Les isomères de protéines mal fractionnables en peptides.

* Les peptides trop longs ou trop courts.

* Certains lipides.

* Certains glucides.

* L'ADN bactérien.

* Les lipopolysaccharides bactériens, qui sont cependant aptes à stimuler les macrophages.

* Les polyamines bactériennes et alimentaires.

* Les molécules de Maillard, incassables par les enzymes protéolytiques.

Ces molécules vont circuler dans l'organisme et vont être **attirées par certaines cellules ou certains tissus**, en fonction de leur structure.

C. LA NOTION D'ENCRASSEMENT

Lorsque les entrées de certains déchets alimentaires ou bactériens dépassent les capacités d'élimination par les divers émonctoires de l'organisme, **ces substances indésirables vont s'accumuler progressivement**. On peut imaginer certaines des conséquences nocives de ce phénomène.

Les **molécules dont la structure diffère nettement** des molécules de l'hôte vont rester dans le **milieu extracellulaire**, ce qui entraîne des modifications au niveau de la **matrice extracellulaire**. Des déchets variés se déposent dans la substance fondamentale et la trame protéique, avec certains effets néfastes :

- * Gène dans les communications à distance entre cellules, de nombreux premiers messagers transitant par la MEC.

- * Gène dans les multiples fonctions exercées par la MEC sur les cellules.

D'autre part, certaines particules seront **phagocytées** par des polynucléaires neutrophiles et des macrophages, ce qui consomme de l'énergie et provoque la libération d'un excès de radicaux libres.

Les **molécules dont la structure ressemble** aux molécules de l'hôte peuvent se lier à la membrane cellulaire ou pénétrer dans le cytoplasme et le noyau.

Au niveau de la **membrane**, certaines de ces molécules peuvent prendre la place de ligands physiologiques dont ils occupent les récepteurs, déclenchant des signaux erronés ou empêchant des signaux normaux. Le fonctionnement des canaux ioniques peut être perturbé. Les substances étrangères vont aussi gêner les communications directes entre cellules.

Dans le **cytoplasme et le noyau**, l'intrusion de molécules qui ne devraient pas s'y trouver comporte certains risques :

- * L'inhibition plus ou moins poussée de l'action de certaines enzymes, entravant le déroulement normal du métabolisme.

- * Le blocage de certains facteurs non enzymatiques.

- * Une action sur les gènes, au niveau de leur structure ou de leur régulation.

- * Une consommation excessive d'énergie pour éliminer ces déchets, soit par intervention d'enzymes, soit par un processus d'exocytose ou de bourgeonnement.

Cette notion **d'entrée dans les cellules de molécules étrangères** n'est pas une vue de l'esprit. Certains travaux ont démontré sa **réalité**. Ainsi GOTTESFELD et coll. (1997) ont constaté que des polyamides synthétiques pouvaient parvenir dans le noyau, se lier à l'ADN et modifier l'expression de certains gènes. SCHUBBERT et coll. (1997) ont fait une observation analogue avec de l'ADN de bactériophage, absorbé avec les aliments et qui va gagner le noyau de diverses variétés de cellules pour s'associer à l'ADN de l'hôte.

Les **conséquences secondaires** de cette surcharge en molécules nocives sont les suivantes :

- * Accroissement de la consommation d'énergie.
- * Diminution de la production d'énergie.
- * Perturbations du fonctionnement cellulaire.
- * Libération exagérée de radicaux libres.

Et l'aboutissement final est soit la souffrance, soit la mort, soit la transformation des cellules. De même que la projection répétée de grains de sable dans un moteur finit par l'encrasser et l'empêcher de tourner normalement.

Le potentiel de résistance des cellules à cette agression dépend des structures polymorphes de la membrane, du cytoplasme et du noyau, mais surtout de leur capacité à éliminer les déchets, donc de leurs enzymes dont la structure est réglée génétiquement. Et l'on sait que **de nombreuses enzymes sont polymorphes, avec des variants d'efficacité différente** (FREZAL et coll. 1974) (WOLF et coll. 1994). Les humains sont donc inégaux face à l'assaut des polluants venus de l'intestin grêle. On retrouve ici la notion de **maladie polyfactorielle**, où interviennent des facteurs héréditaires (gènes polymorphes et gènes des alloenzymes) et des facteurs extérieurs (aliments et bactéries).

Plusieurs situations sont possibles :

* Dysfonctionnement de certaines enzymes + Peu ou pas de déchets
==> Pas de maladie.

* Excellentes enzymes + Beaucoup de déchets ==> Pas de maladie.

* **Dysfonctionnement de certaines enzymes + Beaucoup de déchets**
==> **Maladie.**

Les divers mécanismes de l'encrassage sont représentés sur la figure 60.

D. LE DEVENIR DES CELLULES ENCRASSÉES

L'encrassage progressif de certaines cellules est, à mon avis, responsable de **nombreuses maladies, les unes non malignes, quoique parfois graves, les autres malignes** (SEIGNALET 1996a). La pathologie rencontrée varie :

* Selon la structure des molécules venues de l'intestin, qui ont un tropisme pour telle ou telle variété de cellules.

* Selon les rouages que ces molécules vont entraver à l'intérieur des cellules.

* Selon les enzymes affectées, car le bagage enzymatique est fort différent dans un hépatocyte, un myocyte, un fibroblaste ou un neurone. Le blocage d'une enzyme sera grave dans une cellule du type A et sans danger une cellule du type B, lorsque l'enzyme est bien représentée chez la première, alors qu'elle est absente chez la seconde.

* Selon les réactions particulières aux diverses variétés de cellules. **Cinq éventualités** sont envisageables et sont exposées sur le tableau XXI, avec quelques exemples des maladies qui en découlent.

La pathologie d'encrassage demande en général du temps pour se constituer. Elle **prédomine donc chez les adultes et surtout les vieillards**. Elle **s'installe progressivement** et **s'aggrave lentement**. Ses caractères l'oppo-

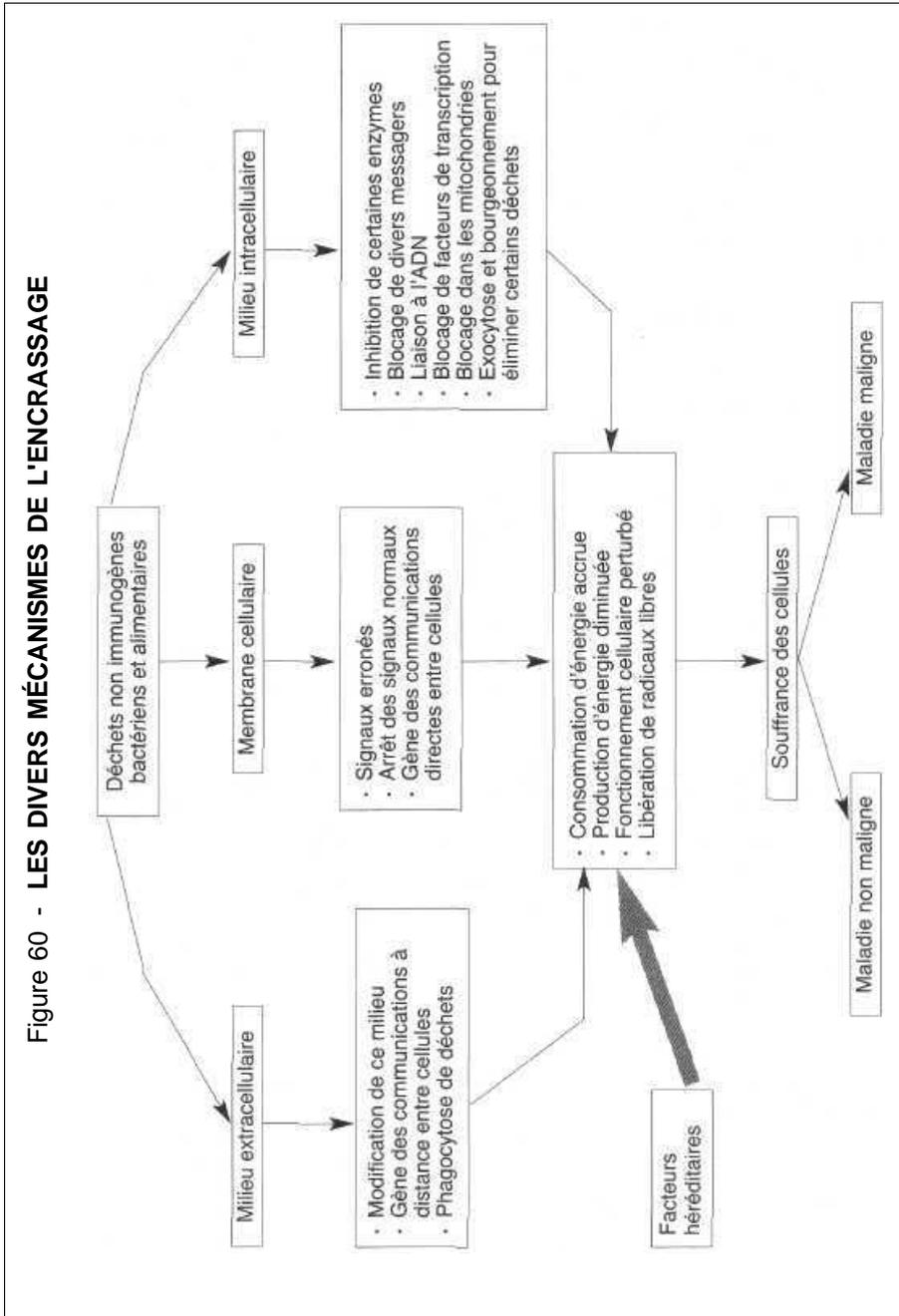


Tableau XXI - LE DEVENIR DE LA CELLULE ENCRASSEE

Il est variable :

1 ELLE MEURT

Maladie d'Alzheimer
 Maladie de Parkinson (en fin d'évolution)
 Diabète sucré de type 2 (en fin d'évolution)
 Aplasie médullaire

2 ELLE FONCTIONNE INSUFFISAMMENT

Maladie de Parkinson (en début d'évolution)
 Diabète sucré de type 2 (en début d'évolution)
 Ostéoporose (ostéoblastes)

3 ELLE FONCTIONNE DE TRAVERS

Hypercholestérolémie
 Arthrose
 Goutte
 Schizophrénie
 Ostéoporose (ostéoclastes)

4 ELLE SOUFFRE

Fibromyalgie
 Spasmophilie
 Dépression nerveuse endogène

5 ELLE DEVIENT MALIGNE

Certaines leucémies
 Certains cancers (sein, prostate, colon/rectum, etc.)

Tableau XXII - MALADIES NON MALIGNES POUVANT S'EXPLIQUER PAR UN ENCRASSAGE DE CERTAINES CELLULES	
Fibromyalgie primitive Dépression nerveuse endogène Autisme Schizophrénie Maladie d'Alzheimer Maladie de Parkinson Migraines Céphalées de tension Dystonie Diabète sucré de la maturité Hypoglycémie Hypercholestérolémie Spasmophilie Lithiase biliaire	Dyspepsie Obésité Cataracte Goutte Anémies sidéroblastiques Maladie de Vaquez Thrombocythémie idiopathique Aplasie médullaire Tendinites Arthrose Chondrocalcinose Ostéoporose Athérosclérose Vieillesse prématurée

sent à la pathologie auto-immune qui touche souvent les sujets jeunes, se déclare souvent brutalement (au moins sur le plan clinique) et atteint rapidement son intensité maximale.

La **liste des maladies** dans lesquelles j'incrimine un mécanisme d'encrassement est présentée sur le tableau XXII. Pour certaines d'entre elles, j'ai pu observer **l'efficacité du régime hypotoxique**, ce qui constitue un argument

puissant en faveur de ma conception pathogénique. Pour d'autres, l'existence d'un encrassage est fortement suggérée par certaines **données de la littérature**. Pour d'autres enfin, je ne dispose, ni des résultats de la diététique, ni de travaux d'autres auteurs, et je m'appuie seulement sur **un raisonnement qui me semble logique**.

Les maladies d'encrassage sont nombreuses et seront étudiées dans les **quatre chapitres** suivants :

- * Sphère rhumatologique
- * Sphère neuropsychiatrique
- * Autres affections non malignes
- * Leucémies et cancers.

E. COMMENT PREVENIR OU TRAITER L'ENCRASSAGE ?

La cause première des problèmes étant l'alimentation moderne, il convient de proposer **un régime** sans céréales, sans produits laitiers, riche en aliments crus et en huiles biologiques, accompagné de magnésium, d'oligo-éléments, de vitamines et de ferments lactiques.

Les **apports** en molécules nocives étant **fortement diminués**, les capacités **d'élimination** de l'organisme vont lui permettre de se **débarrasser progressivement** des déchets accumulés. Le décrassage des cellules atteintes prévient ou guérit une maladie.

Quand les résultats positifs se font attendre, je prescris souvent le produit suivant :

* Quinton isotonique, eau de mer rendue isotonique, dont la composition est analogue à celle des liquides de la matrice extra-cellulaire, et qui effectue un véritable rinçage des tissus.

LA PATHOLOGIE D'ENCRASSAGE EN RHUMATOLOGIE

« On est toujours étonné de constater à quel point l'état de nombreux patients, atteints d'affections chroniques, s'améliore du simple fait du rétablissement de la fonction intestinale. »

R. INDERST, K. RANSBERGER et K. MAEHDER.

« Médecine de progrès, la nutrimédecine peut aider au dépoussiérage d'un système général de santé, en fait très conservateur. »

Professeur Michel MASSOL.

Si l'alimentation moderne est à mon avis un facteur majeur dans la genèse des rhumatismes inflammatoires (voir les chapitres 9, 10 et 11), elle intervient aussi dans bon nombre d'affections rhumatologiques considérées comme dégénératives, métaboliques ou même de mécanisme inconnu.

A. FIBROMYALGIE (FM)

Je parlerai assez longuement de la FM, car c'est une maladie importante :

- * Par sa grande fréquence.
- * Par le handicap qu'elle entraîne souvent.
- * Parce qu'elle est le prototype des états considérés comme inexécables et incurables.

1. Données classiques sur la fibromyalgie

Un nom mal adapté

C'est en 1904 que GOWERS a décrit pour la première fois l'affection sous le nom de **fibrosite**, terme malheureux puisqu'il n'existe ni fibrose, ni inflammation nette des muscles.

En 1981, KAHN et AUDISIO parlent de **polyentésopathie**, choix critiquable car les douleurs ne se limitent pas aux enthèses, c'est-à-dire les zones d'insertions osseuses des capsules articulaires, des ligaments et des tendons. Un peu plus tard, les mêmes auteurs proposent le **syndrome polyalgique**

idiopathique diffus, en abrégé SPID. Cette dénomination est de loin la meilleure trouvée jusqu'à présent.

Entre-temps, les Anglo-Saxons avaient proposé le terme de **fibromyalgie**, qui évoque à tort une fibrose absente. L'influence de la langue anglaise étant prépondérante, c'est ce piètre mot qui s'est imposé.

Une maladie longtemps ignorée

Bien que SMYTHE et MOLDOWSKI aient dès 1976 décrit ses principaux symptômes, **la réalité de la fibromyalgie a été longtemps niée par l'immense majorité des médecins.** Les plaintes des patientes, puisqu'il s'agit presque toujours de femmes, sont souvent importantes. Mais elles contrastent avec les résultats normaux ou subnormaux de l'examen clinique et des divers examens complémentaires. Ces femmes ont donc longtemps été considérées comme **hypochondriaques.**

Ce n'est qu'en août 1992 que la **déclaration de Copenhague** a reconnu l'existence de la fibromyalgie, tout en admettant l'ignorance des médecins sur ses origines, ou dans un langage plus médical sur sa pathogénie (CSILLAG 1992). D'assez nombreux malades, mécontents d'être traités en psychopathes malgré leurs souffrances réelles, se sont regroupés en **associations**, à l'étranger comme en France.

Une maladie répandue

Bien qu'il n'ait pas été établi de statistique rassemblant une population très étendue, on sait que la fibromyalgie est fréquente. Elle touche 10 femmes pour 1 homme et au total environ **4 % des femmes et 0,4 % des hommes.** Elle concerne 25 % des consultants dans les services de Rhumatologie.

L'affection débute souvent entre 20 et 40 ans et sa prévalence augmente avec l'âge (WOLFE 1994). Sa grande fréquence et sa prédilection pour les **adultes jeunes** fait de la fibromyalgie un véritable fléau social.

Une symptomatologie très riche

Les nombreux symptômes dont se plaignent les patients ont été détaillés dans les articles de WOLFE (1994), KAHN (1995), GOLDENBERG (1995), YUNUS et ALDAG (1996), CATHEBRAS et coll. (1998), POINDESSOUS et coll. (2000). On peut les classer en trois catégories :

1. La triade majeure

a) Les **douleurs** peuvent siéger au niveau des **muscles**, des **tendons** et des **articulations**, et souvent des trois à la fois. Les articulations ne sont pas gonflées. Les douleurs sont d'intensité variable d'un sujet à l'autre, mais souvent vives. Elles sont à la fois diurnes et nocturnes.

b) **La fatigue** est importante, aussi bien physique qu'intellectuelle. Il existe une véritable intolérance à l'effort, résultant à la fois des algies et de l'asthénie.

c) Les **troubles du sommeil** prennent des formes diverses : difficultés d'endormissement, durée raccourcie, réveils multiples. Le point principal est que **ce sommeil n'est pas récupérateur.** Le patient se lève encore plus fatigué que lorsqu'il s'est couché.

2. Les manifestations plus inconstantes.

- * Maux de tête, évocateurs lorsqu'ils sont de survenue récente.
- * Fourmillements des mains et des pieds.
- * Nervosisme et parfois anxiété ou tendance dépressive.
- * Colon irritable, avec douleurs abdominales, ballonnements et troubles du transit digestif.
- * Vessie irritable, avec mictions fréquentes.
- * Règles douloureuses.
- * Sensibilité exagérée au froid, avec parfois phénomène de Raynaud.
- * Dérouillage articulaire matinal.
- * Impression subjective de gonflement des enthèses.
- * Syndrome des jambes sans repos.
- * Crampes des mollets.

3. La sensibilité exagérée à la palpation de certains points.

Certains endroits précis sur certains muscles et certains tendons sont remarquablement sensibles à la simple palpation. L'American Council of Rheumatology a ainsi sélectionné 18 points et exige qu'au moins 11 soient douloureux (WOLFE 1994) (GOLDENBERG 1995). KAHN propose 31 points, dont la liste est citée par POINDESSOUS et coll. (2000).

Personnellement, je **retiens les 22 points suivants** :

- * Occiput, à l'insertion des muscles sous occipitaux (2).
- * Partie basse du rachis cervical (1).
- * Partie moyenne du bord supérieur du trapèze (2).
- * Fosse sus épineuse, près de la ligne médiane (2).
- * Deuxième jonction chondrocostale (2).
- * Épicondyle de l'humérus (2).
- * Espace intervertébral L5/S1 (1).
- * Interligne sacro-iliaque (2).
- * Quadrant supéro-externe de la fesse (2).
- * Éminence du grand trochanter (2).
- * Insertion tibiale du semi-tendineux et du semi-membraneux, dite patte d'oie, à la face interne du genou (2).
- * Insertion calcanéenne du tendon d'Achille (2).

Ces 22 points sont représentés sur la figure 61 et je porte le diagnostic de fibromyalgie lorsque au moins 14 de ces points sont nettement sensibles.

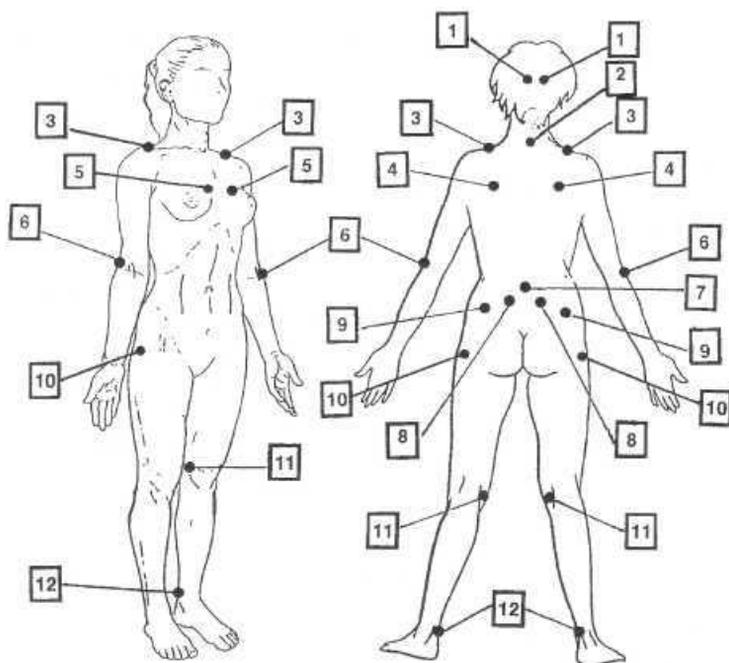
Des données objectives très pauvres

Mis à part les points douloureux qui viennent d'être mentionnés, **l'examen clinique** des patients ne révèle aucune anomalie.

Le bilan biologique est également décevant. La vitesse de sédimentation et la protéine C réactive ne sont pas modifiées, ce qui écarte un syndrome inflammatoire. Les radiographies des articulations sont normales. Le taux plasmatique des enzymes musculaires, en particulier la créatinine phospho kinase n'est pas augmentée.

Des examens plus pointus décèlent chez certains patients **diverses anomalies métaboliques** (EISINGER et coll. 1994) (EISINGER 1996) :

Figure 61 - LES POINTS DOULOUREUX À RECHERCHER DANS LA FIBROMYALGIE



Les localisations précises correspondant aux divers points sont détaillées dans le texte.

- * Diminution de l'oxyde nitrique plasmatique.
- * Perturbation du métabolisme de la thiamine.
- * Anomalies de la glycolyse.
- * Augmentation des carbonyles protéiques.
- * Déficit modéré en magnésium.

Dans le même courant d'idée, PARK et coll. (1998) ont rapporté des **troubles métaboliques des muscles**, aussi bien au repos que lors d'exercices physiques :

- * Diminution de la phosphocréatinine.
- * Déficit en ATP.
- * Baisse de la capacité oxydative totale.
- * Diminution du potentiel de phosphorylation.

La biopsie musculaire peut, selon CSILLAG (1992), SCHICHIKAWA et coll. (1992), montrer certaines anomalies : inflammation, œdème, infiltrats cellulaires, enthèse épaissie et indurée.

L'intérêt de ces diverses perturbations biologiques ou histologiques reste controversé. Elles sont en effet **inconstantes et variables** d'un patient à l'autre (SIMMS 1996).

KWIATEK et coll. (2000) ont constaté, grâce à une technique moderne d'imagerie médicale, **l'IRM fonctionnelle**, une réduction du flux sanguin dans certaines régions du cerveau. LARIO et coll. (1996) ont mis en évidence une hypoxie cérébrale au cours du sommeil.

Ces maigres données n'ont pu jusqu'à présent être intégrées dans une conception d'ensemble de la fibromyalgie.

Un fait est certain : **les performances musculaires sont altérées** dans la FM. MAQUET et coll. (2002) ont constaté que, chez les patients :

- * La **force** musculaire est abaissée, en moyenne de 39 %.
- * La **résistance** musculaire à la fatigue est diminuée, en moyenne de 40 %.
- * **L'endurance** musculaire statique est amenuisée, en moyenne de 81 %.
- * Les perturbations sont plus marquées pour les **efforts en aérobie** que pour les efforts en anaérobie.

Un diagnostic souvent problématique.

On peut laisser passer une fibromyalgie.

Et ceci pour trois raisons :

1) Bien des médecins ignorent encore l'existence de cette maladie, car elle n'a été reconnue que récemment et on ne leur en a jamais parlé au temps de leurs études. Seuls les praticiens qui se recyclent fréquemment sont au courant.

2) Assez souvent un foyer douloureux domine nettement les autres ou bien une manifestation inconstante devient majeure, ce qui peut égarer le diagnostic.

3) Certains médecins nient encore l'organicité de la fibromyalgie, considérant les patients comme des hypochondriaques ou des dépressifs masqués ou quelque autre psychopathie mineure.

Cette carence diagnostique est si souvent constaté que KAHN (cité par POINDESSOUS et coll. 2000) a pu retenir comme critère majeur de la fibromyalgie une absence de conclusion après consultation d'au moins cinq praticiens.

A l'inverse, on peut affirmer à tort une fibromyalgie.

Alors qu'il s'agit en réalité d'une autre maladie :

- * Rhumatisme inflammatoire, qui en général se différencie aisément.
- * Spasmophilie, également facile à reconnaître, dont l'organicité est aussi controversée que celle de la fibromyalgie, à laquelle elle est assez souvent associée.
- * Mutation dans l'ADN mitochondrial, parfois responsable de douleurs et de fatigabilité au niveau des muscles. La biopsie musculaire et le séquençage de l'ADN mitochondrial permettent le diagnostic.
- * Et surtout **syndrome de fatigue chronique**, car cette affection, identifiée seulement depuis une dizaine d'années, a une symptomatologie proche de celle de la fibromyalgie (BUCHWALD 1996). Un clinicien averti doit cependant être capable de distinguer entre les deux maladies, grâce aux éléments présentés sur le tableau XXIII.

Tableau XXIII - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE FIBROMYALGIE ET FATIGUE CHRONIQUE		
SIGNES EN FAVEURS DE LA FIBROMYALGIE	SIGNES COMMUNS AUX DEUX MALADIES	SIGNES EN FAVEUR DE LA FATIGUE CHRONIQUE
<ul style="list-style-type: none"> * Douleurs à la palpation de certains points précis (22 points à explorer) * Cortège fonctionnel fréquent : colite, cystites, céphalées, nervosisme 	<ul style="list-style-type: none"> * Douleurs musculaires et tendineuses multiples * Fatigue physique et intellectuelle avec intolérance aux efforts * Troubles du sommeil 	<ul style="list-style-type: none"> * Apparition au décours d'une virose ou de certaines vaccinations
		<ul style="list-style-type: none"> * Insensibilité à la palpation des points fibromyalgie * Douleurs de gorge fréquentes * Fièvre modérée intermittente fréquente

Cette identification est essentielle, car elle débouche sur un pronostic différent. Alors que la fibromyalgie, comme nous le verrons plus loin, est très souvent fortement diminuée ou éteinte par un régime alimentaire bien choisi, la fatigue chronique ne dispose d'aucun traitement efficace. Bien que le mécanisme de la fatigue chronique ne soit pas élucidé, il me paraît plausible qu'il s'agisse **d'une réponse immunitaire déclenchée par une virose, souvent une mononucléose infectieuse, éventuellement certains vaccins (syndrome de la guerre du Golfe) mais qui, au lieu de s'arrêter au bout de quelques semaines, se perpétue indéfiniment.** En faveur de cette thèse militent une production augmentée chez ces patients des **interférons** (KAHN 2000) et **d'ARNase anti virale** (DE MERLEIR et coll. 2000), substances fort capables de provoquer une asthénie, et des douleurs musculaires et articulaires. Malheureusement, le changement nutritionnel ne peut bloquer cette réponse immunitaire emballée.

Une évolution désespérante

Plusieurs auteurs ont recherché de quelle manière évolue à long terme la fibromyalgie. Les principales enquêtes ont été les suivantes :

- * LEDINGHAM et coll. (1993) : 72 patients pendant 4 ans.
- * BENGTSOON et coll. (1994) : 48 patients pendant 8 ans.
- * HENRICKSSON (1994) : 56 patients pendant 5 ans.
- * KENNEDY et PELSON (1996) : 43 patients pendant 4 ans et 19 d'entre eux pendant 10 ans.
- * WOLFE et coll. (1997) : 600 patients pendant 7 ans.

Les conclusions sont convergentes. Avec ou sans médicaments, les douleurs, l'asthénie, les troubles du sommeil, et les autres manifestations persistent de façon inchangée. **La maladie semble incurable.**

Une incompréhension des mécanismes

Les causes de la fibromyalgie demeurent inconnues. Différentes

hypothèses ont cependant été émises, passées en revue par HOUVENAGEL (1993). Les trois principales sont :

1) *L'origine inflammatoire*

Mais la VS et la CRP sont normales, les biopsies des muscles et des tendons ne détectent que des anomalies mineures et inconstantes.

2) *L'origine sensorielle.*

Ces sujets auraient une sensibilité exacerbée à la douleur. Cependant RUSSELL et coll. (1994) ont trouvé dans le liquide céphalorachidien des malades une quantité triplée de substance P. Or ce neuropeptide est libéré en cas de douleur vraie. Ceci prouve que les algies sont bien réelles et non générées par des voies nerveuses surexcitées.

3) *L'origine centrale*

Si la théorie psychiatrique pure a perdu du terrain depuis la reconnaissance officielle de la fibromyalgie en 1992, certains auteurs, comme BENNETT et coll. (1992), considèrent les troubles du sommeil comme le facteur initial, l'absence de récupération nocturne étant responsable de la fatigue et **des** troubles métaboliques au niveau des muscles et des tendons, se traduisant par des douleurs. En faveur du rôle central du cerveau, on peut noter que les stress semblent favoriser les poussées de fibromyalgie (AARON et coll. 1997).

Des traitements décevants

Les trois théories pathogéniques que je viens de résumer ont inspiré certains traitements médicamenteux :

* La théorie inflammatoire conduit à administrer diverses variétés d' **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, qui s'avèrent inefficaces.

* La théorie sensorielle a pour aboutissant la prescription d' **antalgiques**, qui n'apportent que des bénéfices faibles ou nuls.

* La théorie centrale a pour conséquence l'utilisation d' **antidépresseurs à doses faibles**, en particulier l'amitrypline. Ces médicaments ont souvent quelques effets favorables, mais qui restent limités.

À l'heure actuelle, **aucun médicament n'est capable de guérir une fibromyalgie.**

Devant ce désert thérapeutique, EISENGER (1996) a proposé de corriger **les** anomalies métaboliques qu'il a constatées chez les patients. Selon le cas, il prescrit :

- * La thiamine.
- * Le magnésium.
- * La phosphocréatine.
- * Le salbutamol.
- * La triiodothyronine.
- * L'alprazolam.
- * La cyclobenzaprine.
- * Le 5 hydroxytryptophane.
- * La capsaïcine.

Cette démarche est constructive, mais je doute qu'elle soit curative. À mon avis, les anomalies métaboliques variables et inconstantes sont une conséquence et non la cause de la fibromyalgie.

Au total

La fibromyalgie, avec son origine inconnue et sa résistance aux médicaments, apparaît **décourageante pour le médecin**. Nous allons voir pourtant que cette situation peut être radicalement transformée.

2. Une conception nouvelles de la fibromyalgie

La maladie est bien réelle

Il faut cesser définitivement considérer la fibromyalgie comme une affection psychosomatique. Tout comme la spasmophilie, le syndrome de fatigue chronique, la sensibilité chimique multiple, la colite et quelques autres troubles, **la fibromyalgie est un état organique** (SEIGNALET 2001).

De nombreux arguments le démontrent :

- * Le psychisme normal de l'immense majorité des patients, qui ne sont pas des simulateurs et analysent fort bien leurs symptômes.
- * La concordance des manifestations cliniques décrites par de très nombreux sujets, représentant plus de 4 % de la population en France.
- * La localisation très particulière des points sensibles à la palpation (figure 61)
- * La ténacité des plaintes et l'échec systématique de la psychothérapie et des placebos, comme d'ailleurs des médicaments classiques.
- * Le taux triplé de la substance P, médiateur libéré en cas de douleur, dans le liquide céphalorachidien.
- * L'impossibilité évidente que 4 % des femmes et 0,4 % des hommes, pour la plupart des adultes jeunes sans antécédents psychiatriques, deviennent brusquement hystériques.

Les sujets atteints ont donc raison de réclamer la considération réservée aux malades authentiques. La fibromyalgie est une réalité, même si sa physiopathologie a été jusqu'ici mal comprise. Je vais essayer, au terme d'un raisonnement logique, étayé par de nombreuses données cliniques et biologiques, de proposer un mécanisme plausible pour le développement de cette affection.

Une théorie pathogénique pour la fibromyalgie

J'attribue le développement de la fibromyalgie à **l'encrassement progressif, par des molécules bactériennes et alimentaires en provenance de l'intestin grêle :**

- * Des cellules musculaires (myocytes).
- * Des cellules tendineuses (tendinocytes).
- * Des cellules cérébrales (neurones et astrocytes).

Les **myocytes** et les **tendinocytes** évoluent de la quatrième manière définie plus haut, c'est-à-dire vers la **douleur** :

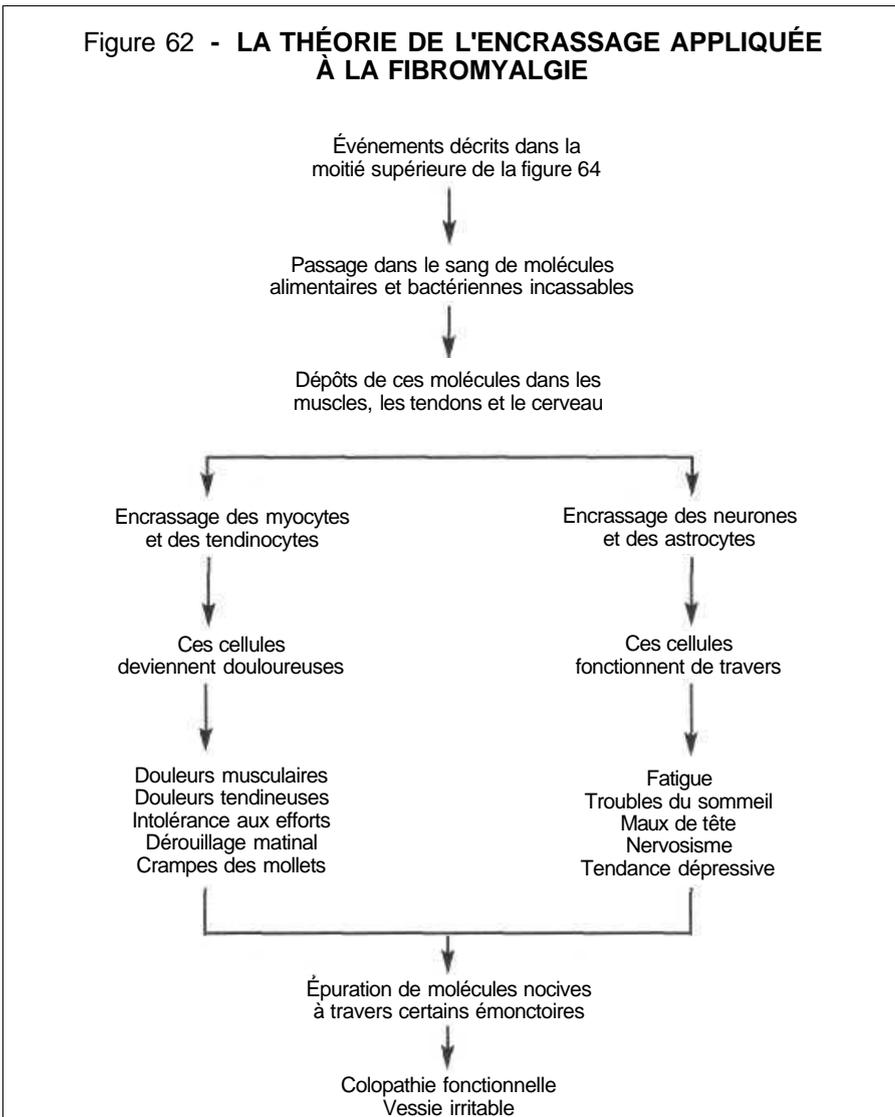
- * Les myocytes encrassés ont un métabolisme perturbé et deviennent incapables de maintenir leur activité normale. Une intolérance à l'effort apparaît et se manifeste par des douleurs musculaires.

* Les tendinocytes encrassés ne fabriquent plus suffisamment les protéoglycanes, l'élastine et le collagène nécessaires pour assurer la structure normale du tendon. Là encore, il s'ensuit une intolérance à l'effort, se traduisant par des douleurs tendineuses.

Les **neurones** et les **astrocytes**, qui collaborent étroitement avec les neurones, évoluent de la troisième manière définie plus haut, c'est-à-dire qu'ils **fonctionnent « de travers »**. Les principales conséquences de ces perturbations sont la fatigue, les troubles du sommeil, les maux de tête, le nervosisme, et plus inconstamment la tendance dépressive et les jambes sans repos.

Mes hypothèses sur le mécanisme de la fibromyalgie sont schématisées sur la figure 62.

Figure 62 - LA THÉORIE DE L'ENCRASSAGE APPLIQUÉE À LA FIBROMYALGIE



Solidité de cette théorie

Cette conception de la fibromyalgie fournit des **réponses plausibles à toutes les questions** jusqu'ici inexplicées :

1) **Pourquoi la fibromyalgie débute-t-elle à l'âge adulte** ? Parce que la quantité de molécules nocives qui se déposent dans la matrice extracellulaire et dans les cellules cibles augmente graduellement au cours des années, de façon lente. Ce n'est donc généralement qu'à l'âge adulte que le seuil dangereux est franchi.

2) **Pourquoi l'examen anatomopathologique ne révèle-t-il que peu ou pas de lésions au niveau des muscles et des tendons** ? Ici la réponse est triple :

* Les destructions cellulaires sont absentes ou très minimales, parce que les myocytes et les tendinocytes encrassés sont gênés dans leur fonctionnement, mais non menacés dans leur existence.

* Les infiltrats inflammatoires sont absents ou très minimales, parce que les peptides sont peu ou pas représentés dans le lot des molécules nocives. Or les peptides sont les seules structures que peuvent reconnaître les lymphocytes T (CLAVERIE 1990), ce qui déclenche une réponse immunitaire et une réponse inflammatoire.

* Les microscopes les plus perfectionnés ne peuvent détecter des processus de blocage qui se déroulent au niveau des molécules, donc à un échelon dimensionnel trop faible pour être visualisés.

3) **Pourquoi les examens biologiques « de routine » demeurent-ils normaux** ? les raisons en sont simples :

* Il n'y a pas de destruction cellulaire. Par suite, le taux des transaminases sériques et des diverses enzymes musculaires n'est pas augmenté.

* Il n'y a pas d'inflammation. Par suite, l'hémogramme, la vitesse de sédimentation et le taux des protéines accompagnant l'inflammation, en particulier la protéine C réactive, ne sont pas modifiés.

4) **Pourquoi certaines anomalies métaboliques, variables d'un patient à un autre** (EISINGER et coll. 1994) (PARK et coll. 1998) **sont-elles souvent mises en évidence** ? Parce que les déchets exogènes accumulés dans la matrice extracellulaire et dans les cellules, freinent ou bloquent complètement certains rouages, ce qui est sans doute suivi, dans une tentative de compensation, d'une augmentation souvent dysharmonieuse du fonctionnement d'autres rouages. Ce déséquilibre va se traduire par un déficit ou un excès de certaines substances et de certaines enzymes. Les perturbations sont variables, car les rouages encrassés varient selon les sujets, en raison des différences dans le stock de molécules nocives et dans la « résistance » des rouages attaqués.

5) **Comment interpréter les données fournies par l'imagerie médicale au niveau du cerveau**, qui consistent essentiellement dans une baisse du flux sanguin dans certaines régions ? Il est clair que les neurones et les astrocytes sont capables de moduler les apports du glucose énergétique et par suite du sang qui amène le glucose, de façon rapide et précise (MAZOYER et BELLIVEAU 1996) (NICHOLS et NEWSOME 1999). Je propose que la diminution des arrivées de sang dans certaines zones corresponde à une réaction des cellules encrassées, qui exprime :

- * Soit leur incapacité à contrôler le flux sanguin.
- * Soit la mise en place d'un système de défense, qui vise à les mettre au repos.

6) Pourquoi les médicaments classiquement recommandés dans la fibromyalgie sont-ils inefficaces ?

* Les antalgiques s'adressent à la douleur, qui n'est qu'une conséquence, et non à sa cause, qui est l'encrassage. Leur échec n'est pas surprenant.

* Les anti-inflammatoires ont encore moins d'intérêt, car l'inflammation est absente au niveau des muscles et des tendons.

* Les antidépresseurs à doses modérées ont une action partielle, sans doute parce qu'ils relaxent quelque peu les fibres musculaires et tendineuses et qu'ils améliorent le sommeil. Mais ils ne guérissent jamais les patients, car ils ne diminuent pas l'encrassage. À terme, ils l'augmentent même probablement, car leurs catabolites sont parfois d'élimination difficile.

Résultats obtenus par le régime hypotoxique

Les prescriptions diététiques ont été suivies par **80 malades, se répartissant en 72 femmes et 8 hommes**. La grande majorité étant des adultes jeunes. Le recul varie de un an pour le cas le plus récent à dix ans pour le cas le plus ancien. Les principales caractéristiques des 16 premiers patients sont exposées sur le tableau XXIV.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

* 58 succès francs, avec disparition de tous les signes de fibromyalgie, dont des rémissions complètes.

* 10 améliorations nettes, avec un gain se situant autour de 75 %.

* 4 améliorations partielles, avec un gain se situant autour de 50 %.

* 8 échecs.

Autrement dit, **le changement nutritionnel échoue chez 10 % des patients et enregistre des bénéfices chez 90 % restants**. Ces bénéfices sont très nets chez 85 % des sujets et maximaux chez 72,5 % d'entre eux. Comparé aux piètres résultats donnés par les médicaments, **ce bilan est tout à fait remarquable** (SEIGNALET 2001).

Les **effets favorables** sont généralement perçus au bout de quelques semaines et augmentent progressivement pour se stabiliser, dans un délai allant de trois mois à deux ans, à un seuil d'amélioration ou de succès total. En cas **d'entorses au régime**, des symptômes modérés de fibromyalgie peuvent resurgir. En cas **d'abandon de la diététique**, la rechute est pratiquement constante, après quelques semaines ou quelques mois.

On ne peut donc pas parler de guérison, puisque la menace demeure, mais seulement de **rémission**. En pratique, les deux situations sont analogues, à condition de continuer à appliquer la diététique toute la vie. Ceci est d'ailleurs une bonne chose, car le régime ancestral ne comporte aucune carence, ne fait courir aucun danger et amène même de nombreux avantages : action anti-vieillessement, anti-cancer, anti-athérosclérose, anti-allergies, etc.

Observation de malade

Mlle F..., âgée de 25 ans, vient me consulter en avril 1992. Elle ne possède aucun antécédent pathologique. Elle souffre depuis six mois de

Tableau XXIV - CARACTÉRISTIQUES DES 16 MALADES ATTEINTS DE FIBROMYALGIE

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	DOL	SAR	REG	FIL	COU	BAL	FRI	BAB	CAI	COS	LAS	VEN	LEV	PAQ	MAR	ALO
Sexe	F	F	M	F	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F	M	F
Âge au début de la maladie	37	35	47	24	37	12	22	38	40	32	34	38	30	32	28	33
Âge au début du régime	55	56	57	25	53	48	33	39	44	36	47	70	49	52	37	60
Nombre de points douloureux	20	20	22	22	22	22	22	19	14	20	14	20	22	16	18	17
Troubles du sommeil	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Asthénie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Céphalées	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-
Nervosisme	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+
Colite	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+
Jambes sans repos	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	+
Paresthésies	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+

douleurs musculaires et tendineuses diffuses, accompagnées de **raccourcissement du sommeil avec plusieurs réveils nocturnes** provoqués par les douleurs. Ces algies se sont installées rapidement, sont devenues presque permanentes et s'aggravent après les efforts physiques.

Cette jeune femme est très inquiète, car il lui est devenu **impossible d'exercer son métier de professeur de gymnastique**. Or elle doit rembourser les crédits liés à l'achat de sa salle. Elle a déjà consulté cinq médecins qui ont prescrit **sans succès antalgiques, AINS ou antidépresseurs**.

La palpation des 22 points musculotendineux classiques est nettement douloureuse. Le reste de l'examen clinique est négatif. L'état général est excellent, avec même une prise de poids de 5 kilos au cours des 9 derniers mois. Les examens biologiques, dont la VS, sont normaux. On notait plusieurs troubles fonctionnels, dominés par une colite et une spasmophilie. Il s'agissait donc d'une FM.

Le **régime alimentaire** a entraîné une disparition progressive des douleurs et rétabli un sommeil normal. La colite s'est amendée et les crises de spasmophilie se sont raréfiées, avec l'appoint de fortes doses de chlorure de magnésium. Trois mois plus tard, la jeune femme avait repris ses cours de gymnastique au rythme de 12 heures par jour. **La diététique est poursuivie depuis 10 ans, avec le même succès**. De petites rechutes de la FM ont été observées, en cas d'entorses répétées au régime hypotoxique, bien corrigées par le retour aux bons principes nutritionnels.

B. TENDINITES

Les tendinites sont des affections très répandues, en particulier chez les sportifs. Parfois intenses et rebelles aux traitements classiques, systématiquement réveillées par certains mouvements, elles peuvent être handicapantes. On peut, à mon avis, les classer en trois catégories :

1. Les tendinites inflammatoires

Elles ne sont que **l'expression locale d'une maladie plus générale**. Par exemple, les talalgies traduisent une inflammation de l'insertion du tendon d'Achille dans les spondylarthropathies. Je les explique par la présence au niveau de la région du calcanéum où s'insère le tendon d'Achille d'un peptide bactérien d'origine intestinale (voir le chapitre 10). Ce peptide étranger déclenche une réponse immunitaire, suivie d'une réponse inflammatoire responsable des douleurs des talons.

Comme on l'a vu, le régime alimentaire hypotoxique obtient très souvent une forte diminution ou une disparition des symptômes et est donc particulièrement indiqué dans ce type de tendinite, qui ne représente cependant qu'une minorité de cas.

2. Les tendinites mécaniques

Beaucoup plus répandues que les précédentes, elles résultent d'une **malposition des surfaces articulaires**. Un déplacement de l'une ou l'autre des deux surfaces a été provoqué par un mouvement violent ou dysharmonieux. La malposition met en tension un ou plusieurs tendons qui deviennent douloureux. La plupart des tennis elbow se rangent dans ce groupe.

Le changement nutritionnel ne peut prétendre guérir cette variété de tendinite. **Le meilleur traitement est constitué par des manipulations** pratiquées par un spécialiste expérimenté, adroit et connaissant bien l'anatomie. Les manipulations cherchent à remettre en position normale les surfaces articulaires, ce qui supprime la tension du ou des tendons et les douleurs consécutives.

3. Les tendinites par encrassement

Elles sont à mon avis d'une **grande fréquence**, frappant souvent les **sportifs** et sont souvent désespérantes par leur **chronicité**. Elles résistent souvent aux multiples traitements actuellement employés (LAMONTAGNE 2002) : antalgiques, AINS, corticoïdes locaux, mise au repos du tendon, semelles orthopédiques, attelles et orthèses, ultrasons, cryothérapie, mésothérapie, chirurgie.

En fait, il ne s'agit pas de tendinites. L'examen histologique des tendons ne révèle **aucun signe d'inflammation** (LAMONTAGNE 2002). On devrait plutôt parler de **tendinoses**, avec lésions dégénératives.

Pour comprendre leur mécanisme, il faut considérer que le tendon n'est pas seulement un faisceau de fibres, mais contient aussi des cellules d'origine fibroblastique, les **tendinocytes**. Ces cellules fabriquent les diverses macromolécules nécessaires à la formation et à l'entretien du tendon : protéoglycanes, glycoprotéines de structure, élastine et surtout collagène.

Imaginons à présent que **ces tendinocytes sont victimes d'un encrassement progressif** par des molécules bactériennes et alimentaires originaires de l'intestin grêle. Il s'ensuivra **des insuffisances quantitatives ou des anomalies qualitatives au niveau des fibres tendineuses**. Celles-ci se fragilisent et des microruptures surviennent. La réparation de ces microruptures est dysharmonieuse et peut s'accompagner d'inflammation avec constitution de cicatrices et de nodules. C'est la tendinite.

Si cette théorie est fondée, **le régime alimentaire ancestral** doit s'avérer **bénéfique** dans cette variété de tendinites. C'est ce que j'ai pu vérifier à plusieurs reprises, comme l'illustrent les deux observations qui suivent :

Observation RHUM 23

M. S..., âgé de 37 ans, ne présente aucun antécédent personnel important. Très sportif, il pratique principalement la course à pied et le vélo.

Depuis 10 ans, il souffre des deux tendons d'Achille, surtout dans leur partie terminale qui s'insère dans le calcaneum. Les radiographies révèlent la présence d'une épine calcanéenne du côté gauche. La scintigraphie montre une hyperfixation du produit radioactif dans les zones douloureuses, confirmant l'existence d'une inflammation des tendons.

Par ailleurs, on ne note aucun signe clinique. Le bilan biologique est normal, en particulier la VS et la CRP. HLA-B27 n'a pas été recherché, ce qui est regrettable. Il y a cependant très peu de chances qu'il s'agisse d'une spondylarthrite ankylosante. Je retiens le diagnostic de **tendinite, probablement consécutive à un encrassement**.

Le patient a essayé au cours des 10 ans écoulés de **nombreux traitements**. Mais ni un repos pendant trois mois, ni l'acupuncture, ni les AINS, ni

les chaussures orthopédiques, ni le rabotage chirurgical des deux calcaneums, ni l'arrachage des dents de sagesse, **n'ont obtenu le moindre résultat.**

Le régime alimentaire ancestral est suivi de façon correcte, à l'exception de la prise quotidienne d'une petite quantité de pain biologique. Malgré cette entorse, un bénéfice net est patent, au bout de trois mois :

* Perte de 4 kilos superflus.

* Meilleur tonus malgré un sommeil plus court.

* Et surtout **diminution des douleurs tendineuses d'environ 80 %**, autorisant la reprise du sport.

Ce malade ne m'a plus donné de nouvelles ensuite.

Commentaires

1) Mon expérience d'autres observations de ce type me fait espérer que ce sujet a continué à s'améliorer au cours des mois suivants, sans que je puisse affirmer qu'il est parvenu à la rémission complète.

2) Le contraste entre dix ans d'échecs thérapeutiques et le succès rapide du changement nutritionnel indique bien que ce dernier s'attaque à la cause du mal, à mon avis un encrassage.

3) **Le pain est toujours à proscrire, qu'il soit ou non biologique.**

Observation RHUM 37

M. D..., âgé de 34 ans, est un grand consommateur de céréales et de produits laitiers. Sportif, il joue souvent au tennis. Il vient me consulter en janvier 1999 pour plusieurs problèmes de santé :

* Des rhinopharyngites à répétition, non liées à une allergie.

* Une acné, nettement visible sur le visage et le dos.

* Des furoncles, de survenue assez fréquente.

* Une hypercholestérolémie modérée, à 2,68 g, sans augmentation des triglycérides.

* Et surtout des **tendinites** qui constituent son principal souci.

Ces tendinites se sont installées, les unes après les autres depuis 12 ans :

* En 1987 au genou gauche.

* En 1988 à l'épaule droite.

* En 1990 aux deux tendons d'Achille.

* En 1995 aux deux plantes des pieds.

Les douleurs sont devenues chroniques, plus ou moins marquées selon les périodes.

Les oligoéléments, l'homéopathie, les AINS, les antalgiques et la kinésithérapie n'ont pas modifié la situation. Une intervention chirurgicale, visant à diminuer un condyle proéminent, a atténué en partie les douleurs du genou gauche. Des manipulations exercées par un excellent spécialiste ont quelque peu abaissé les douleurs de l'épaule droite et des talons. Néanmoins, les tendinites demeurent fort gênantes.

Le régime alimentaire originel est mis en œuvre, avec plus ou moins de rigueur selon les périodes :

* Pendant les deux premiers mois, trop d'entorses.

* Pendant les six semaines suivantes, régime bien fait.

* Ultérieurement, principes assez bien appliqués, en dehors de prises encore fréquentes de blé.

Après 10 mois de diététique, on constate que les rhinopharyngites et les furoncles se sont beaucoup raréfiés. L'acné n'est pas modifiée. Le cholestérol n'a pas été dosé. Le tendon de l'épaule droite, qui était fissuré, a dû être opéré. **Les autres tendinites ont totalement disparu.**

Commentaires

1) La multiplicité des tendinites est contre une origine mécanique et en faveur d'un encrassage.

2) Le changement nutritionnel ne peut corriger certaines lésions définitives, comme la fissure du tendon. Il doit donc être proposé le plus précocement possible.

3) L'acné guérit presque toujours rapidement par ma méthode. On peut attribuer sa persistance aux écarts trop fréquents pour les produits à base de blé.

Au total :

À l'heure actuelle, j'ai traité par le régime originel **17 patients** souffrant de cette variété de tendinites et j'ai enregistré **13 succès francs, 2 améliorations et 2 échecs.**

C. ARTHROSE

Présentation de la maladie

1. Définition

L'arthrose se définit :

1) Par ses **caractères cliniques** : atteintes articulaires, chroniques, douloureuses et déformantes, non inflammatoires.

2) Par le **siège des lésions** : altérations initiales du cartilage articulaire avec retentissement secondaire sur l'os, alors que la synoviale est peu ou pas touchée.

Les caractéristiques de l'arthrose sont donc à **l'inverse de celles de l'arthrite.**

2. Notions générales

L'arthrose est **très répandue**, frappant 80 % des individus au-delà de 70 ans. Mais la plupart des formes sont silencieuses, objectivées seulement par des signes radiologiques. **Seules les formes graves et évoluées ont une expression clinique.**

L'arthrose peut atteindre n'importe quelle articulation, mais elle affecte surtout les articulations les plus actives, les plus sollicitées : hanche, genou, pied, doigts, rachis.

La sénescence, la surcharge pondérale, les microtraumatismes d'origine professionnelle ou sportive sont des facteurs favorisants (RAVAUD et AULELEY 1996). **L'hérédité intervient peu ou pas**, ce qui démontre le rôle essentiel de facteurs de l'environnement.

Données anatomopathologiques

1) Les lésions primitives sont au niveau du cartilage.

Le cartilage dégénère progressivement. D'abord il se fissure, puis il s'ulcère, s'amincit et disparaît par endroits, laissant l'os à nu. Ceci se traduit par un pincement de l'interligne articulaire, visible radiologiquement.

2) L'os est ensuite remanié.

* La région de l'os qui n'est plus protégée par le cartilage va subir directement les pressions. Elle s'épaissit, constituant une **ostéosclérose**.

* La capsule articulaire et les ligaments s'ossifient, des bourgeons osseux pénètrent dans le cartilage restant. Ces phénomènes constituent **l'ostéophytose**.

3) La synoviale reste longtemps indemne.

Quand elle est touchée, c'est tardivement et modérément. La chute de débris cartilagineux finit par irriter la synoviale avec formation d'un épanchement limité, toujours de type mécanique et non inflammatoire.

Symptomatologie

1) *Signes cliniques*

* Les **douleurs** sont de **type mécanique**. Elles surviennent à l'appui, à l'effort, au dérouillage. Elles s'estompent au repos et la nuit.

* Les articulations craquent, ont une amplitude de mouvements limitée et peuvent se déformer progressivement (nodosités d'Heberden et de Bouchard aux doigts).

* Les articulations ne sont ni rouges, ni chaudes.

* L'état général du patient reste normal.

2) *Signes radiographiques*

Ils sont schématisés sur la figure 63.

* **L'interligne articulaire est pincé.**

* **Les extrémités osseuses sont modifiées** : ostéophytose, ostéosclérose avec des géodes au sein de la densification.

* **Les signes radiologiques précèdent souvent largement les signes cliniques.** En effet, le cartilage n'est pas innervé et est indolore. La douleur n'apparaît que lorsque l'os est mis à nu ou lorsque la synoviale réagit.

3) *Signes biologiques*

Ils sont négatifs. On ne détecte aucun signe d'inflammation. La vitesse de sédimentation et la protéine C réactive ne sont pas modifiées.

4) *Évolution*

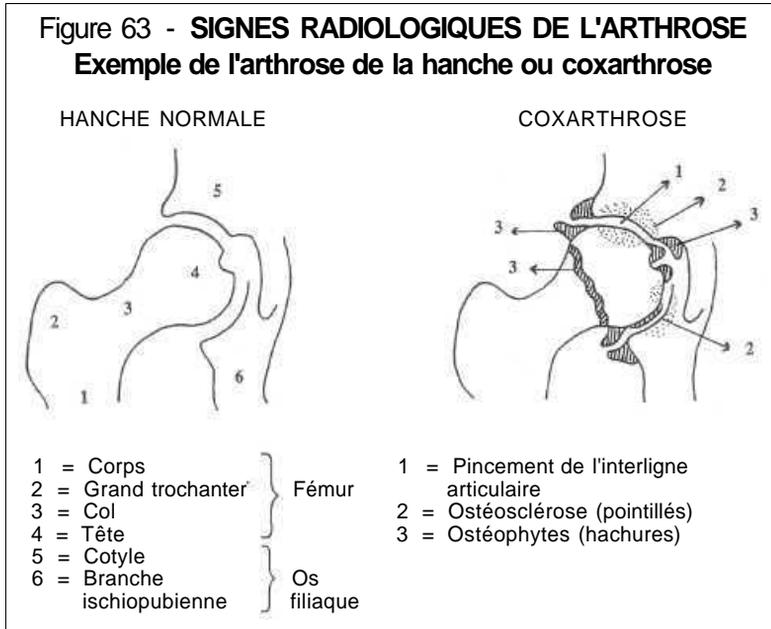
L'arthrose évolue vers **l'aggravation** :

* Quelquefois rapidement, aboutissant à une invalidité importante.

* Plus souvent progressivement, avec un handicap croissant.

Traitements

L'origine de l'arthrose étant considérée comme mystérieuse, les traitements (BERTIN et coll. 1996) ont seulement l'ambition de soulager les douleurs et de freiner l'évolution. Ils comprennent :



- * Les antalgiques et les AINS.
- * Les médicaments dits « de fond » : iode, soufre, vitamine B1, extraits de cartilage.
- * Les injections intra-articulaires de corticoïdes.
- * Les appareillages de repos.
- * La kinésithérapie et l'ergothérapie.
- * Les cures thermales.
- * Les arthroplasties chirurgicales.

2. Une théorie sur le mécanisme de l'arthrose

Un raisonnement en plusieurs étapes permet de proposer une conception logique du développement de l'arthrose.

a) Le tissu atteint est le cartilage

S'il existe dans l'arthrose des remaniements osseux et parfois une réaction synoviale, ces phénomènes ne sont que secondaires. Tous les spécialistes en sont d'accord, **les lésions initiales se situent au niveau du cartilage**. C'est donc dans ce tissu que se situe la clef du mystère.

b) Le cartilage est fabriqué par les chondrocytes

Le cartilage est constitué par la matrice extracellulaire dont la composition a été modifiée pour lui conférer ses fonctions :

- * Amortir les pressions qui s'exercent sur les extrémités osseuses.
- * Favoriser l'amplitude normale des mouvements articulaires.

Le cartilage est constitué d'un **réseau de collagène** où prédomine le type II, associé aux types IX et XI. À l'intérieur de ce réseau sont emprisonnés quelques glycoprotéines et de larges **protéoglycanes** appelés **agrécanes**,

en raison de leur capacité à former des agrégats avec l'**acide hyaluronique**. Ces agrégats permettent l'hydratation du cartilage et sa résistance aux forces compressives (PRAILLET et coll. 1998). De petits protéoglycanes riches en leucine et des protéoglycanes de surface complètent la structure de ce tissu (REDINI 2001).

Le cartilage contient des cellules, relativement rares, qui sont les chondrocytes. Ce sont ces **chondrocytes qui sont responsables de la synthèse et de la résorption du cartilage**.

c) *La composition du cartilage est altérée dans l'arthrose*

Les analyses ont mis en évidence une **diminution du taux de l'élastine, du collagène de type II et des protéoglycanes, et en particulier des glycosaminoglycanes** (CHEVALIER 1998). C'est très vraisemblablement cette anomalie qui entraîne une fragilisation du cartilage, avec fractures de la trame collagène et fibrillations qui aboutissent à des fissurations.

d) *Un encrassement des chondrocytes peut expliquer la composition anormale du cartilage*

Si un **engorgement du milieu extracellulaire** empêche les chondrocytes de recevoir les signaux émis par d'autres cellules, si un **engorgement du milieu intracellulaire** vient perturber le fonctionnement de leurs enzymes, les chondrocytes ne sont plus capables de fabriquer un cartilage normal. Ils vont synthétiser un cartilage appauvri en élastine, en collagène et en certains protéoglycanes.

e) *Ce cartilage anormal est trop fragile*

Il va se fissurer, s'ulcérer, s'émietter. Le cartilage détruit sera résorbé par les chondrocytes plus vite que ne sera fabriqué un nouveau cartilage. L'amincissement, voire la disparition du cartilage, vont mettre à nu l'extrémité osseuse.

Ma conception sur la pathogénie de l'arthrose est représentée sur la figure 64.

Les notions qui viennent d'être exposées sont applicables aux **articulations des membres**, dont un exemple est illustré par la figure 63. Il faut maintenant parler du **rachis**, car les articulations entre les vertèbres présentent certaines particularités.

Les faces supérieure et inférieure des vertèbres constituent les **plateaux vertébraux**. Ceux-ci sont recouverts de **cartilage hyalin**, lui même en contact avec le **disque intervertébral**, selon le dispositif schématisé sur la figure 65. Chacun de ces disques est formé d'un **anneau fibreux**, résistant, périphérique et d'un **noyau pulpeux**, mou et très hydraté (BIBBY et coll. 2001).

Les principaux constituants du disque sont :

* **L'eau.**

* **Les fibres collagènes**, réunies en faisceaux denses au niveau de l'anneau et en concentration beaucoup plus faible au niveau du noyau.

* **Les protéoglycanes**, qui maintiennent l'eau dans le disque, conférant à celui-ci la résistance aux pressions et le maintien de son épaisseur et de sa forme.

Figure 64 - **UNE THÉORIE SUR LE MÉCANISME DE L'ARTHROSE**

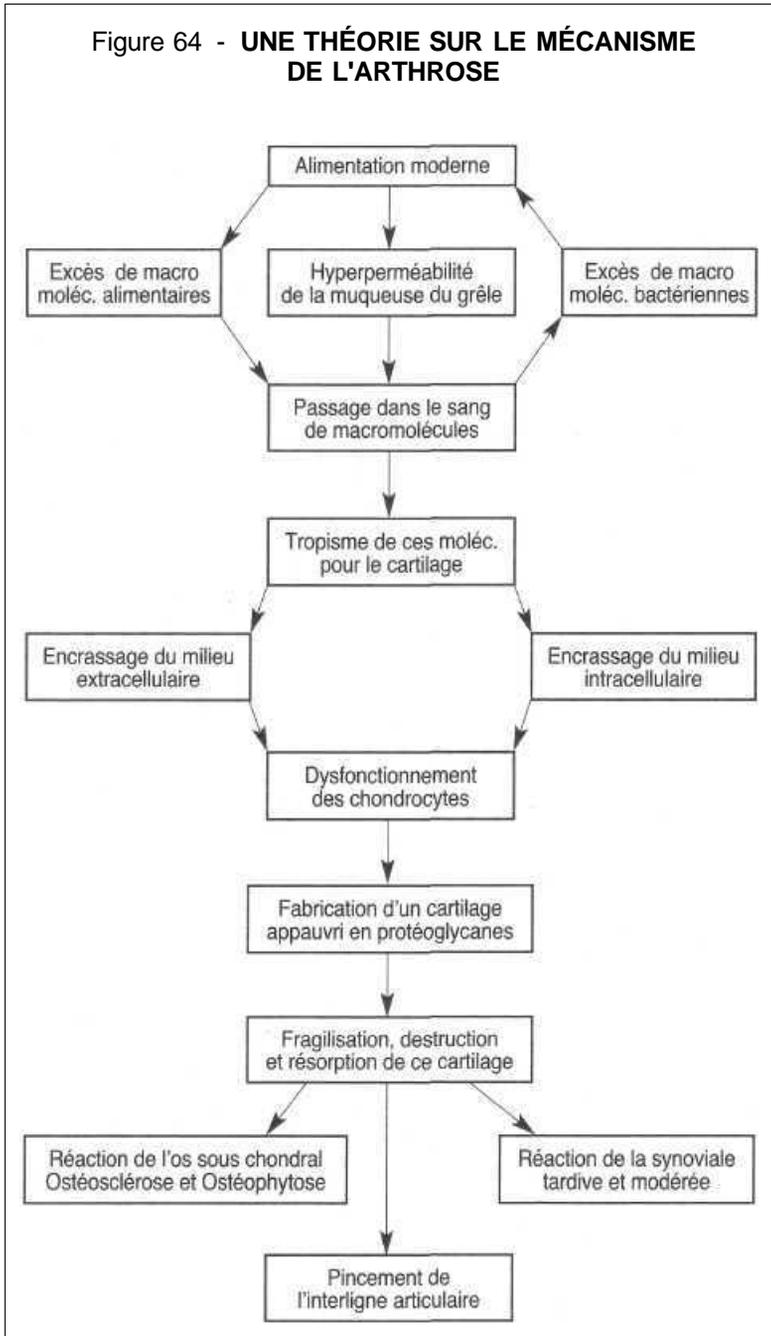
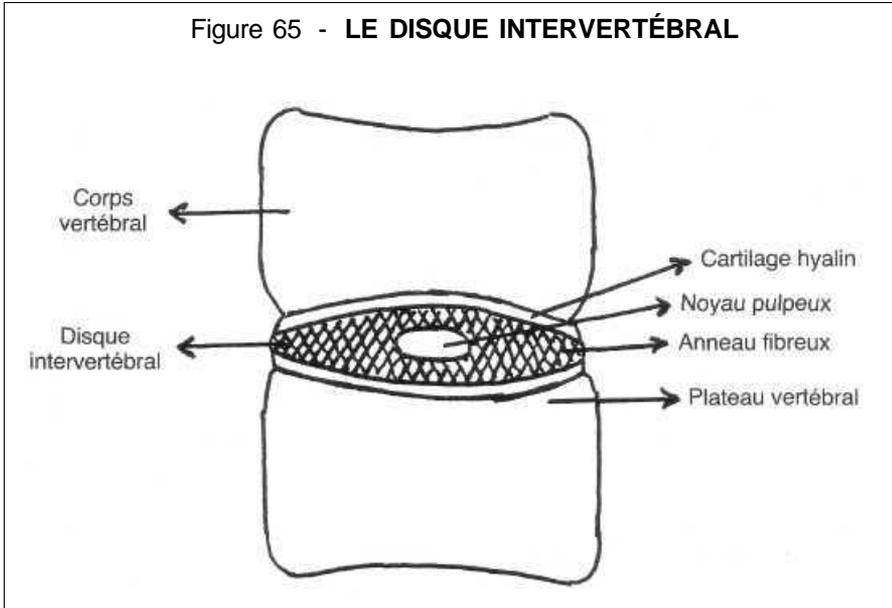


Figure 65 - LE DISQUE INTERVERTÉBRAL



* **Les cellules** qui correspondent seulement à 1 % du volume du disque, mais dont le rôle est vital, car :

Elles produisent les macromolécules de la matrice extracellulaire (**synthèse**).

Elles produisent les protéases qui dégradent ces macromolécules (**dégradation**).

Or le disque est avasculaire. Les capillaires s'arrêtent au niveau des plateaux vertébraux. Les échanges entre le sang et les cellules se font par **diffusion** à travers le cartilage hyalin, l'anneau fibreux et le noyau pulpeux. La distance à parcourir peut atteindre 8 mm. Les cellules reçoivent du **glucose**, de l'**oxygène** et des facteurs de croissance. Elles rejettent des catabolites, en particulier du **lactate** qui est épuré avec les produits de dégradation de la matrice (BIBBY et coll. 2001).

Ce dispositif doit être **facile à encrasser**. Les altérations des capillaires, des plateaux vertébraux, du cartilage hyalin vont retentir sur le disque, en déséquilibrant la balance entre production et destruction. Le disque peut alors s'abîmer, changer de forme, s'aplatir. Il n'est pas surprenant que **l'arthrose rachidienne s'accompagne de lésions des disques intervertébraux**.

3. Résultats de la diététique

Si on admet qu'un encrassage des chondrocytes par des macromolécules venues de l'environnement est à l'origine de l'arthrose, il paraît logique **d'essayer de tarir la source de ces macromolécules**. Il est possible que le tabac, certains produits chimiques, les insecticides et autres polluants interviennent, mais le rôle majeur revient sans doute aux macromolécules bactériennes et alimentaires, provenant de la lumière intestinale.

Il était donc très intéressant d'expérimenter le régime ancestral comme thérapeutique de l'arthrose. Le changement nutritionnel a été mis en œuvre chez **118 patients**, tous porteurs d'une **arthrose nette touchant plusieurs articulations**. Les résultats ont été surprenants, inespérés dans cette maladie considérée comme incurable, puisque **7 échecs** seulement ont été observés, **chez 111 sujets un bénéfice a toujours été obtenu** :

* Modéré dans 12 cas.

* Important et souvent spectaculaire dans 99 cas, comme le montrent les deux observations de malades suivantes :

Il existe un **point de non retour**. Quand l'arthrose a entraîné des déformations trop importantes, les prescriptions diététiques arrivent trop tard. J'ai donc écarté de mon échantillon les formes trop avancées, par exemple certaines coxarthroses irrécupérables, nécessitant une prothèse de hanche.

Observation ARTH 10

Mme T..., âgée de 58 ans, sans profession, vient me consulter en février 1996. Elle n'a pas d'antécédents pathologiques importants, mais deux éléments sont à noter :

* Elle a pratiqué autrefois **beaucoup de sports** : gymnastique, course à pied, vélo, volley-ball, tennis.

* Elle a été victime de **deux accidents de voiture**, l'un en 1966 avec un traumatisme du rachis cervical, l'autre en 1983 avec un traumatisme du poignet droit, ayant nécessité l'exérèse de la tête du radius.

Depuis 1981, cette malade souffre d'une **arthrose des doigts** de diagnostic évident, en raison de la présence de nodosités d'Heberden sur les articulations interphalangiennes distales et de nodosités de Bouchard sur les articulations interphalangiennes proximales.

Depuis quelques mois sont apparues des douleurs de la charnière lombosacrée et du genou droit. Le genou n'est ni enflé, ni chaud, ni rouge. Elle a d'autre part grossi de 14 kilos au cours des derniers mois et présente un net surpoids : 78 kilos pour 165 centimètres. Les radiographies révèlent une ostéoporose modérée et une **arthrose nette du genou droit et du rachis lombosacrée**, avec un pincement des interlignes L4/L5 et L5/S1.

La vitesse de sédimentation est à 15/39, c'est-à-dire modérément accélérée. Le reste du bilan biologique est normal.

Je conseille à Mme T... le régime de type originel, accompagné de minéraux, de vitamines et de ferments lactiques. Je lui demande de continuer la chondroïtine sulfate, médicament de fond de l'arthrose déjà prescrit par un autre médecin. Enfin je lui prescris des œstrogènes pour juguler le début d'ostéoporose.

Trois mois plus tard, la malade a maigri de 6 kilos. **Les douleurs articulaires ont fortement diminué**, autorisant une reprise modérée du sport. Neuf mois après le début de la diététique, le bénéfice est encore plus net. La malade estime être **améliorée à 75 %**.

Commentaires

1) Chez cette personne, la survenue de l'arthrose a été favorisée par plusieurs facteurs : la pratique sportive intensive, les accidents de voiture et le surpoids.

2) L'effet favorable du régime ancestral a été évident, mais non complet. Certaines lésions sont irréversibles, comme les nodosités d'Heberden et de Bouchard.

Observation ARTH 5

Mme R..., âgée de 53 ans, sans profession, vient me trouver en janvier 1995. Elle a plusieurs antécédents chirurgicaux :

- * En 1968 l'ablation de l'appendice et d'un ovaire pour kyste.

- * En 1976 l'ablation d'une partie de la thyroïde pour un goitre.

- * En 1985 l'ablation de l'utérus et du second ovaire pour un fibrome et une endométriose.

- * En 1992 l'arrachage de veines variqueuses aux deux jambes.

On note d'autre part un **tabagisme** (20 cigarettes par jour), une **hypercholestérolémie** autour de 3 grammes sans augmentation des triglycérides et un **petit surpoids** : 65 kilos pour 166 cm.

Depuis 1985, on connaissait l'existence d'une arthrose de la hanche gauche révélée par une radiographie, mais cliniquement muette. En 1994 apparaissent des **signes cliniques d'arthrose** : douleurs des deux hanches avec limitation des mouvements de la hanche droite, douleurs lombaires basses. Les radiographies confirment le diagnostic en montrant un **pincement de l'interligne** des deux articulations coxo-fémorales, avec du côté droit une **collerette d'ostéophytes** limitant la rotation interne, et une atteinte des disques intervertébraux L4/L5 et L5/S1.

Il s'agit donc d'une arthrose des deux hanches (coxarthrose) et du rachis lombaire. Un traitement par chondroïtine sulfate n'a entraîné aucun bénéfice.

La malade applique très correctement mes conseils diététiques, sans toutefois cesser de fumer. Elle ne prend aucun médicament. En quelques semaines, les douleurs disparaissent progressivement. Bientôt Mme R... qui aime danser, peut se livrer à cette activité pendant plusieurs heures. Elle a aussi maigri de 3 kilos et a négligé de doser sa cholestérolémie. **La rémission complète va durer pendant 18 mois.**

La patiente rencontre alors un médecin qui lui explique que son mode nutritionnel est inepte, qu'on ne peut pas se passer du lait et du pain. Elle se laisse influencer et reprend l'alimentation « normale ». En quelques semaines, les douleurs reviennent, s'intensifient, s'étendent à d'autres articulations en plus des hanches et du rachis lombaire. Deux doigts commencent à se déformer. Il n'est plus question d'aller danser et l'activité physique est considérablement réduite. **L'arrêt de la diététique a entraîné une rechute.**

Cette fois, Mme R... a compris. Elle reprend le régime de type originel et obtient en quelques semaines une **nouvelle rémission**. Celle-ci se prolonge à l'heure actuelle.

Commentaires

1) Cette observation d'arthrose chez une femme relativement jeune est tout à fait classique. Les articulations touchées (hanches, disques intervertébraux L4/L5 et L5/S1, interphalangiennes) sont très sollicitées et sont fréquemment le siège des altérations cartilagineuses.

2) L'action thérapeutique évidente du régime hypotoxique est démontrée par son efficacité clinique complète et par la rechute lors du retour à l'alimentation précédente.

3) Le tabac, s'il a de nombreux effets toxiques, ne paraît pas toutefois en cause dans l'arthrose. La malade, bien qu'elle n'ait jamais cessé de fumer, a pu guérir tous ses maux. Le responsable premier en était l'alimentation moderne.

4) La notion, admise par la plupart des médecins, que les céréales et les laits animaux sont d'excellents aliments, n'est aucunement fondée. Ces produits sont au contraire nocifs, comme je l'ai expliqué au chapitre 6.

4. Mécanisme d'action du changement nutritionnel

Si la conception pathogénique que je défends est vraie, on comprend aisément que l'arrêt du flux de macromolécules d'origine intestinale **évite l'aggravation de l'arthrose**.

Mais il faut aussi expliquer **l'amélioration plus ou moins importante** obtenue par la diététique. Ce résultat suggère que les chondrocytes décrassés sont capables de résorber le cartilage anormal et de le remplacer par du cartilage normal. Il serait fort instructif de savoir si :

- * L'épaisseur du cartilage peut augmenter, avec élargissement de l'interligne articulaire.

- * Les proportions d'élastine, de collagène II et de protéoglycanes dans le cartilage ont tendance à se normaliser.

- * L'ostéosclérose est ou non réversible.

- * L'ostéophytose est ou non réversible.

Seule la comparaison entre des radiographies et des biopsies, réalisées les unes avant le début du régime, les autres après l'obtention du bénéfice clinique pourront répondre à ces questions.

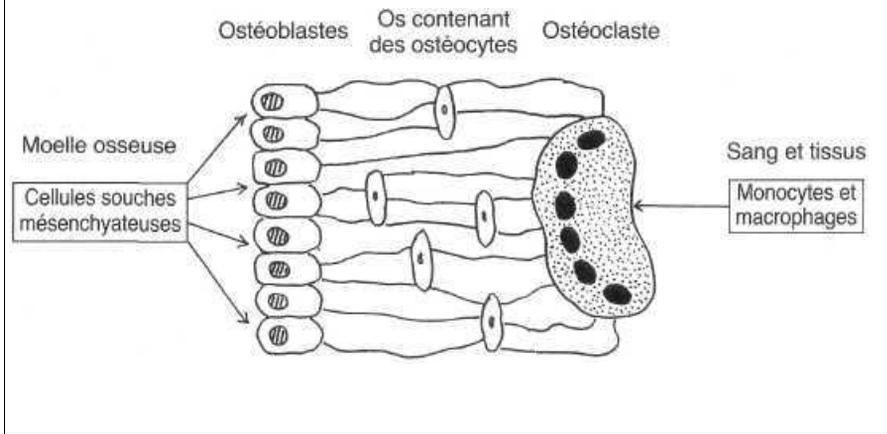
D. OSTÉOPOROSE**Notions générales**

L'ostéoporose a été définie comme une affection **diffuse** du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations microarchitecturales du tissu osseux, conduisant à une **fragilisation osseuse** et à une **susceptibilité aux fractures** (ALEXANDRE 1997).

Beaucoup plus répandue chez les **femmes** que chez les hommes, l'ostéoporose est très fréquente. Elle s'installe généralement **après la ménopause** et **s'aggrave progressivement avec l'âge**. 40 % des femmes auront une fracture, les sites les plus exposés étant le col du fémur, l'extrémité inférieure de l'avant-bras et les vertèbres.

Les radiographies ne détectent l'ostéoporose qu'à un stade avancé, lorsque la masse osseuse a baissé de plus de 30 %. Un diagnostic plus précoce est obtenu par la **mesure de la densité minérale des os**.

Figure 66 - LES CELLULES DU REMODELAGE OSSEUX



Les ostéoblastes sécrètent RANK L qui se fixe sur le récepteur RANK, exprimé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. RANK L stimule la différenciation des précurseurs en ostéoclastes et stimule la prolifération des ostéoclastes.

Les ostéoblastes sécrètent l'ostéoprotégerine qui inhibe l'interaction de RANK L avec RANK.

Ainsi les ostéoblastes contrôlent aussi bien la formation osseuse que la destruction osseuse.

Les cellules du remodelage osseux

La structure de l'os dépend de l'équilibre entre deux variétés de cellules : les **ostéoblastes** qui fabriquent l'os et les **ostéoclastes** qui le résorbent (figure 66). Les ostéoblastes dérivent de cellules souches mésenchymateuses, les ostéoclastes dérivent de la lignée des monocytes/macrophages (LAUGIER et coll. 1998). **Dans l'ostéoporose, l'équilibre entre ostéoblastes et ostéoclastes est rompu**, sans qu'on sache s'il s'agit d'un changement d'activité, diminué chez les ostéoblastes et/ou augmenté chez les ostéoclastes, ou d'un changement dans le nombre de cellules, diminué pour les ostéoblastes et/ou augmenté pour les ostéoclastes.

Etiologie

L'ostéoporose peut être **secondaire**, le plus souvent à la prise prolongée de **corticoïdes**, parfois à certaines maladies endocriniennes, à la prise de certains médicaments ou à une polyarthrite rhumatoïde (ROHART et BENHAMOU 2000). Bien d'autres causes plus rares sont possibles, qui ont été recensées par AUDRAN et coll. (2001). **En général, elle est primitive**, touchant essentiellement les sujets âgés et les femmes ménopausées.

Les moyens classiques de lutte contre l'ostéoporose

La prévention repose sur l'**exercice physique** et sur les **œstrogènes** qui inhibent l'action des ostéoclastes, dont la résorption osseuse.

Pour le **traitement** de l'ostéoporose, **trois méthodes** ont fait la preuve de leur efficacité, au moins partielle (TRÉMOLLIÈRES et coll. 2002) (ROUX 2002). Toutes trois agissent **en inhibant les ostéoclastes** :

- * **Le traitement hormonal substitutif** de la ménopause, qui comporte des œstrogènes

- * Le **raloxifène**, qui se lie aux récepteurs des œstrogènes, dont il reproduit certains effets

- * Les **biphosphonates** de deuxième génération (alandonate) et de troisième génération (risédronate).

Par contre, la calcitonine et les progestatifs n'ont pas fait la preuve qu'ils inhibaient les ostéoclastes. Quant aux traitements censés stimuler les ostéoblastes, c'est-à-dire fluor, parathormone, stéroïdes anabolisants, ils sont peu ou pas efficaces (KANIS 1997).

Les forts apports en calcium et en vitamine D classiquement recommandés me paraissent inutiles, voire dangereux. L'administration massive de calcium s'avère incapable d'augmenter la masse osseuse (DE VERNEJOL 1994) (Roux 1995). Il faut donc éviter de bourrer les patients de laits animaux. Les Chinoises qui ne consomment pas de produits laitiers sont moins souvent atteintes d'ostéoporose que les Américaines qui en mangent beaucoup. Les animaux sauvages, sevrés de lait depuis leur enfance, ne développent jamais d'ostéoporose.

À la réflexion, ce constat n'est pas très surprenant. **L'ostéoporose n'est pas une décalcification, mais une destruction de l'ensemble de l'os.** Le calcium disparaît parce que la matrice extracellulaire qui lui donnait asile a été résorbée. L'ostéoporose est favorisée par des facteurs fort divers : ménopause, faible poids de corps, vie sédentaire, édentation, canitie (cheveux blancs) précoce (LEMAIRE 1996). Certains de ces éléments n'ont aucun rapport avec le calcium, ce qui montre bien que la conception de l'ostéoporose comme une simple carence calcique est totalement erronée.

Réflexions sur le mécanisme de l'ostéoporose

L'ostéoporose est due à des phénomènes plus complexes de déséquilibre entre ostéoblastes et ostéoclastes. Dans cette affection polyfactorielle, le **terrain génétique** est tenu pour important, mais des **facteurs de l'environnement** interviennent aussi (GRANT et RALSTON 1997). Ceci me suggère la possibilité d'une activation des ostéoclastes et/ou une inhibition des ostéoblastes par des substances exogènes.

Des toxines bactériennes et alimentaires venues de l'intestin grêle pourraient être ces substances. Le dépôt dans l'os de ces particules étrangères **stimulerait les ostéoclastes** qui auront tendance à détruire plus vite un os devenu anormal. Ces mêmes particules **viendraient encrasser les ostéoblastes** :

- * Encrassage extracellulaire, car COHEN-SOLAL et DE VERNEJOL (1995) ont souligné l'impact des œstrogènes, des facteurs de croissance et de certaines cytokines sur les cellules osseuses.

- * Encrassage intracellulaire, avec blocage direct de certaines enzymes.

D'autre part, l'activité des ostéoclastes est en grande partie modulée par les ostéoblastes, par le biais de l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α , sécrétés par les ostéoblastes et mettant en action de facteur de transcription NF-kB dans les

ostéoclastes. **Un encrassement des ostéoblastes peut donc retentir sur les ostéoclastes.**

Un point intéressant est **l'accélération du cycle de magnésium osseux** dans l'ostéoporose (DI MAI et coll. 1998). 90 % des Français ont des apports magnésiens nutritionnels insuffisants, alors que 50 % du magnésium de l'organisme est stocké dans les os. Le magnésium étant un cation essentiel, cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques, sera puisé dans les os au prix d'une destruction de l'os, suivie de sa reconstruction. Ce processus trop souvent répété pourrait entraîner à la longue un déséquilibre entre ostéoblastes et ostéoclastes.

On peut faire pour le calcium le même raisonnement que pour le magnésium, puisqu'il est aussi stocké en grande partie dans les os et peut aussi être mobilisé de façon analogue. La carence d'apport calcique est rare en France. Cependant je ne suis pas opposé à l'administration de petites doses de calcium (jamais de grandes) pour éviter à l'organisme de puiser dans ses réserves osseuses.

Résultats de la diététique

Les données que je viens d'exposer suggèrent qu'une alimentation bien choisie pourrait être bénéfique dans l'ostéoporose. TUCKER et coll. (1999) SELLMEYER et coll. (2001) ont rapporté que, sur un échantillon de sujets suivis pendant quatre ans, certains aliments maintenaient la densité osseuse et prévenaient l'ostéoporose. Il s'agit des fruits, des légumes et des produits riches en magnésium et en potassium.

Dans cette optique, il était intéressant d'observer les effets du régime originel systématiquement supplémenté en vitamines et minéraux, dont le précieux magnésium, sur l'ostéoporose. Ceux-ci sont variables :

* **Dans 30 % des cas, l'ostéoporose est indifférente à la diététique.** Elle continue d'évoluer à la même vitesse, ni plus vite, ni plus lentement qu'autrefois.

* **Dans 70 % des cas, l'ostéoporose bénéficie nettement du changement nutritionnel.** Son évolution est bloquée ou même en partie renversée. Je citerai par exemple une femme de 57 ans, dont la maladie s'était révélée trois ans auparavant par des tassements vertébraux spontanés au niveau de la 6^e dorsale et de la 9^e dorsale. Sous régime ancestral, les douleurs vertébrales ont rapidement disparu. Un an plus tard, la densité osseuse rachidienne avait clairement augmenté et était sortie de la zone fracturaire. Trois ans après, aucune fracture nouvelle n'était survenue et la densitométrie osseuse donnait des résultats stationnaires. La patiente prenait des œstrogènes, avant comme après la pratique du régime hypotoxique.

Dans ces formes améliorées par la diététique, il serait instructif :

* De doser dans le sérum les phosphatases alcalines osseuses, marqueurs de la construction des os, et les pyridinolines, marqueurs de la destruction des os.

* De vérifier si le dogme affirmant que la disparition des travées osseuses est irréversible (BRANTUS et DELMAS 1997) est vrai ou faux.

De ces constatations, je déduis qu'il existe probablement **deux catégories d'ostéoporose** : l'une de pathogénie inconnue et l'autre liée au moins en partie à l'alimentation moderne.

E. GOUTTE***Circonstances de survenue***

Affection assez répandue, la goutte frappe environ 3 % des hommes et 0,5 % des femmes (GUGGENBUHL et coll. 2002). Elle débute presque toujours après 30 ans.

La goutte est due à une **surcharge de l'organisme en acide urique**. L'hyperuricémie commence au-delà de 70 mg. Mais seule une minorité des hyperuricémiques développe une goutte et le parallélisme entre l'importance de l'hyperuricémie et la survenue de crises de goutte est très imparfait (CHAGNON 2000) (SNAITH 1995).

D'autres facteurs favorisent l'apparition de la maladie (GUGGENBUHL et coll. 2002) :

- * La consommation excessive d'alcool.
- * Un surpoids.
- * Le passage à la ménopause chez la femme.
- * La prise de certains médicaments, en particulier les diurétiques.
- * Certains déficits enzymatiques.
- * Certaines maladies (insuffisance rénale chronique, hémopathies malignes).

La goutte se définit par des **dépôts d'urate de sodium dans les tissus** (CHAZERAIN et ZIZA 1998).

La goutte aiguë inflammatoire

Elle découle de la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages de cristaux d'urate intraarticulaires, ce qui libère des médiateurs proinflammatoires et entraîne l'accès goutteux (CHAZERAIN et ZIZA 1998).

Il s'agit le plus souvent d'une **monoarthrite**, souvent localisée à l'articulation métatarso-phalangienne du **gros orteil**. La crise débute brutalement et dure 4 à 10 jours. Les douleurs sont très vives, la peau est très rouge, l'impotence fonctionnelle est évidente. La fièvre et un syndrome biologique inflammatoire sont habituels (SNAITH 1995). D'autres articulations peuvent être touchées : pied, genou, main, épaule.

En cas de doute, le **diagnostic** de goutte est confirmé par la **ponction articulaire** qui ramène un liquide inflammatoire contenant des **cristaux d'urate de sodium**, le plus souvent intracellulaires (CHAZERAIN et ZIZA 1998) (GUGGENBUHL et coll. 2002).

L'évolution se fait par poussées aiguës séparées par des rémissions souvent longues.

La goutte chronique métabolique

Nettement plus rare que la forme aiguë, elle se caractérise par les signes suivants :

- * **Tophus** constitués par des amas sous cutanés d'urate, formant des bosses caractéristiques au niveau des pieds, des mains, des coudes ou des oreilles.
- * **Rhumatisme inflammatoire**, avec articulations enraidies et gonflées.
- * **Atteinte rénale** possible, avec calculs d'urate et/ou protéinurie.

Traitement

Le traitement de la crise de goutte fait appel à la **colchicine** et aux **AINS**, en évitant l'aspirine et si possible les corticoïdes (CHAGNON 2000).

Le traitement de fond associe deux méthodes (CHAGNON 2000) :

- * Un **régime alimentaire** excluant les aliments riches en purines et réduisant les boissons alcoolisées, mais ceci n'abaisse que de 10 % l'uricémie.

- * Des médicaments (GUGGENBUHL et coll. 2002) qui, soit augmentent l'élimination urinaire de l'acide urique (**Désuric**), soit inhibent la production d'acide urique (**Allopurinol**, **Zyloric**), soit dégradent l'acide urique (**Uricozyme**).

Réflexions sur le mécanisme de la goutte

L'acide urique se forme à partir de deux sources (GUGGENBUHL et coll. 2002):

- * Le catabolisme des **nucléoprotéines alimentaires et cellulaires**. C'est le cycle long.

- * Le catabolisme des **nucléotides puriniques** synthétisés par l'organisme. C'est le cycle court.

Les étapes de ces deux cycles sont schématisées sur la figure 67.

Les deux cycles aboutissent à l'**acide inosinique**, précurseur obligatoire de l'acide urique. Certaines enzymes ont un rôle essentiel dans ce métabolisme :

- * La **xanthine oxydase** qui transforme l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique.

- * **L'amidotransférase** qui accélère le cycle court et qui est inhibée par l'élévation du taux d'acide inosinique.

- * **L'HGPRT** qui permet la production d'acide inosinique à partir de l'hypoxanthine et de l'acide guanylique.

L'hyperuricémie peut provenir d'**anomalies dans l'activité de ces enzymes** : augmentation pour la xanthine oxydase et l'amidotransférase, diminution pour l'HGPRT. Si j'applique mes conceptions à la goutte, je suggère que les changements des activités enzymatiques sont la conséquence d'un **encrassement extra et intracellulaire** par des molécules alimentaires et bactériennes venues de l'intestin. Il est dès lors logique d'essayer ma méthode thérapeutique.

Résultats de la diététique

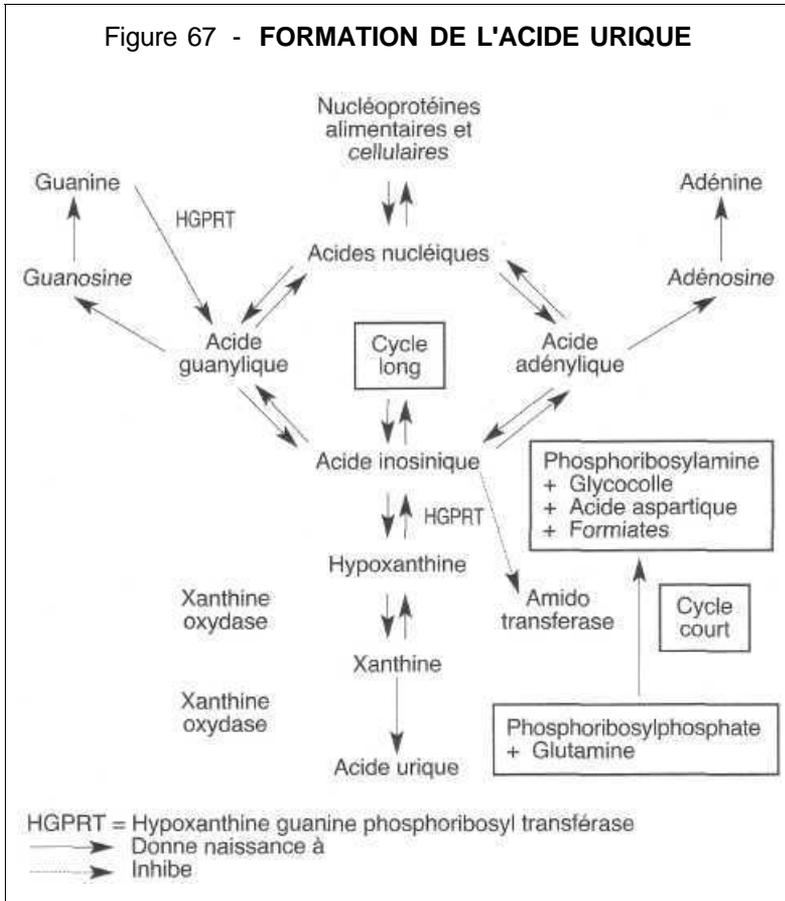
Six malades souffrant de goutte aiguë ont suivi le régime hypotoxique. **Tous ont été améliorés**, très nettement, en quelques semaines à quelques mois.

Observation RHU 4

Mr C..., âgé de 80 ans, s'adresse à moi en mars 1995. Ce robuste **octogénaire** est intelligent, sympathique, pittoresque, haut en couleurs. Il offre tous les signes d'un pléthore :

- * Une **obésité** : 110 kilos pour 175 cm de taille.

- * Une **hypertension artérielle** qui est montée jusqu'à 29/15 et qui est péniblement stabilisée par les médicaments à 20/11.



* Une **goutte** qui a débuté en 1988 par une arthrite violente et caractéristique du gros orteil gauche. Des accès ultérieurs ont frappé les deux gros orteils, le genou droit, les coudes et les trois premiers doigts de chaque main. L'uricémie nettement élevée se situe autour de 80 mg.

La colchicine, l'allopurinol (freinateur de la synthèse de l'acide urique) et même les corticoïdes ont perdu progressivement leur efficacité. À partir de septembre 1994, un **traitement homéopathique** a nettement amélioré la situation. Les arthralgies se limitent aux doigts et l'uricémie est revenue à 62 mg.

Le **régime originel** correctement pratiqué a donné rapidement des **effets bénéfiques** :

- * Amaigrissement de 18 kilos.
- * Tension artérielle ramenée entre 14/8 et 17/9.
- * Disparition complète des arthrites et des arthralgies, avec une uricémie autour de 57 mg.

Chaque fois que le patient fait une **entorse au régime**, des **douleurs articulaires** réapparaissent et le rappellent à l'ordre. La rémission dure depuis plus de huit ans.

Commentaires

1) **Le changement nutritionnel fait maigrir 4 personnes sur 5.** La perte du poids superflu a un impact favorable sur la goutte, mais ne peut à mon avis expliquer la guérison. Un désencrassage des cellules me semble le facteur majeur.

2) **Le changement nutritionnel aide très souvent à normaliser la tension artérielle chez les hypertendus.** Il peut être associé à n'importe quelle médication hypotensive. Je reviendrai sur ce sujet au chapitre de l'athérosclérose.

F. AUTRES MALADIES*Chondrocalcinose articulaire (CCA)*

Cette anomalie assez répandue est caractérisée par le dépôt dans les cartilages de pyrophosphate de calcium. Le plus souvent latente sur le plan clinique, elle **peut être douloureuse chez une minorité d'individus**, simulant une goutte, une polyarthrite ou une arthrose. Les radiographies font le diagnostic, en révélant **un liseré calcique dans le cartilage** de plusieurs articulations. Les médicaments (colchicine, AINS, phénylbutazone, corticoïdes locaux) calment en général les crises, mais ne font pas disparaître la maladie.

Certaines données sur les CCA sont aujourd'hui connues (NETTER et coll. 1999) :

* Pour les formes sporadiques, les plus nombreuses, la **fréquence augmente avec l'âge**. Ainsi des images radiologiques de CCA sont observées chez plus de 30 % des octogénaires.

* Dans les CCA, les **chondrocytes sont surchargés de pyrophosphate inorganique**. Cette substance diffuse dans la substance fondamentale où elle se dépose pour former le liseré calcique.

Ces éléments suggèrent évidemment un **encrassage des chondrocytes**.

J'ai essayé le régime alimentaire ancestral chez **huit patients** souffrant de chondrocalcinose. Les arthralgies ont été chaque fois nettement atténuées en quelques semaines. Il serait intéressant d'effectuer de nouvelles radiographies des articulations touchées pour savoir si le dépôt de sels calciques est définitif ou s'il peut s'amenuiser, voire disparaître. Malheureusement, les malades n'ont pas procédé à cette vérification.

Polyarthralgies d'origine inconnue

D'assez nombreux sujets se plaignent de douleurs articulaires multiples isolées. Il ne s'agit ni d'arthrites, ni d'arthrose, ni d'une pathologie rhumatologique bien étiquetée. Dans l'hypothèse d'un encrassage des structures articulaires, j'ai conseillé un retour à la nutrition originelle à **8 patients** entrant dans ce cadre. La prescription a fait merveille, puisque les douleurs ont très fortement diminué ou ont disparu dans tous les cas.

Maladie osseuse de Paget

Cette affection est caractérisée par **d'importantes anomalies du remodelage osseux**, sur un ou plusieurs sites (FONTANA et MEUNIER 2001), se traduisant par :

- * Une hypertrophie des os atteints.
- * Un épaissement des corticales.
- * Une structure désorganisée et anarchique.
- * Des déformations osseuses.
- * Des zones de condensation et des zones de destruction, visibles sur les radiographies.

Cette maladie mystérieuse pourrait être due à **un encrassage des ostéoblastes et des ostéoclastes**. N'ayant pas encore rencontré de patients souffrant de Paget, je n'ai pu tester cette hypothèse.

CHAPITRE 20

LA PATHOLOGIE D'ENCRASSAGE EN NEUROPSYCHIATRIE

« Le cerveau fonctionne beaucoup mieux avec des aliments crus, comme le reste de l'organisme. »

Guy-Claude BURGER.

« Le commencement de la santé, c'est la compréhension de la maladie. »

Miguel de CERVANTES.

Nous allons étudier successivement huit maladies affectant le cerveau et/ou la moelle épinière, dans lesquelles un mécanisme d'encrassage peut être soupçonné.

A. CÉPHALÉES

Les maux de tête peuvent survenir dans des circonstances très diverses et les classifications modernes distinguent **13 catégories de céphalées** (DE BROUCKER 2000). Je ne parlerai ici que des deux formes les plus répandues : la migraine et la céphalée de tension.

Migraines

Description clinique

La migraine affecte **12 % des Français** (LUCAS 2001) et 4 femmes pour 1 homme. Elle débute presque toujours avant 40 ans. Elle peut être déclenchée par les stress, la fatigue, les modifications du rythme de vie, certains aliments, les périodes menstruelles.

La migraine présente des caractères précis (AUTRET et MONDON 2001) :

* **Douleurs crâniennes**, classiquement unilatérales, en fait souvent bilatérales, d'intensité généralement forte, avec parfois pulsativité des artères, augmentées par l'activité physique de routine.

* **Signes d'accompagnement** fréquents : nausées ou vomissements, intolérance à la lumière (photophobie), au bruit (phonphobie), aux odeurs (osmophobie).

* Survenue par **crises** qui, si elles ne sont pas traitées, durent 4 heures à 3 jours.

Chez certains sujets, la crise est précédée d'une **aura**, qui s'étend sur 4 à 60 minutes et qui peut revêtir plusieurs aspects :

* **Visuelle**, avec phosphènes (points brillants) ou scotome (cécité plus ou moins complète dans une partie du champ visuel) ou plus rarement hémianopsie latérale homonyme (perte de vision de la moitié droite ou de la moitié gauche des deux rétines).

* **Sensitive**, avec paresthésies (sensations anormales).

* **Motrice**, pouvant aller exceptionnellement jusqu'à l'hémiplégie transitoire.

* **Psychique**, avec difficultés de concentration, troubles de la mémoire, troubles de la parole (rare).

* **Basilaire**, avec vertiges ou troubles auditifs.

Traitement

Il existe de **multiples moyens** pour lutter contre la migraine. Je citerai seulement les plus utilisés (LUCAS 2001) :

* L'acide acétylsalicylique.

* Le paracétamol.

* Divers antalgiques.

* Les dérivés de l'ergot de seigle.

* Les triptans, qui sont des agonistes de la sérotonine.

* Les beta bloquants.

* Le méthysergide.

* Les œstrogènes par voie percutanée, indiqués dans la migraine cataméniale pure, correspondant à 5 % des migraines.

* La relaxation.

* L'acupuncture.

Cette longue liste montre **qu'il n'existe pas de traitement miracle**. On jugule assez souvent les crises, mais on empêche rarement les récidives.

Pathogénie

Le mécanisme de la migraine est longtemps resté mystérieux. Depuis quelques années, nos connaissances ont progressé, grâce aux techniques **d'imagerie médicale fonctionnelle** (BAHRA et coll. 2001) (BLOND 2001), c'est-à-dire l'IRM fonctionnelle et la tomographie avec émission de positons.

Le phénomène initial est une **dépression des cellules du cortex cérébral**, sur une zone qui s'étend progressivement. On observe :

* Une **baisse de l'activité électrique**, avec une dépolarisation lente des neurones et des astrocytes.

* Une **baisse de l'activité métabolique**, avec diminution du débit sanguin et des apports de glucose et d'oxygène.

L'origine de ce processus dépressif est inconnu. Certains auteurs incriminent un déficit en sérotonine et/ou un dysfonctionnement de certains canaux ioniques. Quand la dépression se prolonge dans une zone sensible, elle va entraîner une **aura**, exprimant la souffrance de la région touchée.

Quant à la crise migraineuse, elle paraît liée à la libération par les neurones déprimés de plusieurs **neuropeptides** (AUTRET et MONDON 2001). Ceux-ci vont provoquer une **vasodilatation** et un afflux de sang dans le cortex occipital (BOLAY et coll. 2002) et le tronc cérébral (BAHRA et coll. 2001), processus sans doute correcteur de la dépression initiale. L'activité intensifiée des cellules cérébrales s'accompagne d'une sortie d'ions, de médiateurs et de neuropeptides vasodilatateurs, tels le **CGRP** (calcitonin gene related peptide) et la **substance P**.

Ces substances provoquent une véritable inflammation neurogène (BOLAY et coll. 2002) au niveau des **afférents du nerf trijumeau**, puis du nerf trijumeau lui-même. La stimulation nerveuse libère de nouveaux médiateurs qui entretiennent la vasodilatation, qui elle-même entretient l'inflammation neurogène. Un cercle vicieux se constitue.

L'extravasation hors des petits vaisseaux dilatés de plaquettes et de mastocytes permet l'excrétion de nouvelles substances algogènes. La dure mère, le bulbe, le thalamus et le cortex cérébral subissant l'impact de ces molécules algogènes, sont gagnés par la vasodilatation et reçoivent les influx sensoriels originaires du trijumeau. Ces modifications étendues du système nerveux central génèrent les céphalées.

Les diverses étapes qui conduisent à la migraine sont exposées sur la figure 68.

Hypothèses de l'encrassage

Le premier stade des événements pathologiques est la **baisse d'activité de certaines cellules cérébrales**. Une telle situation peut fort bien s'expliquer par un **encrassage** de ces cellules par des molécules bactériennes et alimentaires en provenance d'un intestin grêle trop perméable. On se trouve ici dans la deuxième éventualité parmi les cinq évoquées sur le tableau XXI : **les cellules fonctionnent insuffisamment**.

L'encrassage doit affecter les **neurones**, mais aussi les **astrocytes**, leurs inséparables compagnons. N'oublions pas que les astrocytes constituent la moitié des cellules cérébrales et qu'ils sont **indispensables à l'activité des neurones** (CHNEIWESS 2002), au moins pour trois raisons :

- * Ils interviennent dans le fonctionnement des synapses, organes de communication entre les neurones.
- * Ils sécrètent des facteurs de croissance, essentiels pour les neurones.
- * Ils stockent le glucose, source d'énergie pour les neurones.

Alimentation et migraines

Depuis longtemps, une **action causale** de certains aliments a été remarquée chez une proportion élevée de patients :

* MONRO et coll. (1984) ont rapporté 9 cas de migraines provoquées par le lait et/ou le blé et/ou les œufs. L'exclusion de l'aliment responsable fait disparaître les céphalées.

* Plusieurs autres équipes ont retrouvé ce **rôle déclenchant possible de divers aliments**, ceux incriminés par MONRO et quelques autres. Une revue générale sur la question a été publiée par PRADALIER et LAUNAY (1996).

* Ce phénomène n'est pas illusoire. Un individu peut être sensible électivement à un vin rouge ou à un vin blanc précis et pas à un autre. Si on bande les yeux du patient et si on lui fait boire divers échantillons de vins dont le goût a été déguisé, c'est toujours le vin qu'il a accusé qui induit les céphalées. **Des essais en double aveugle ont confirmé l'action réelle des aliments** par rapport aux placebos (EGGER et coll. 1983).

Ces données ont conduit MONRO et coll. (1984) à attribuer la migraine à une allergie alimentaire. Cette théorie n'est pas valable à mon avis, car :

- * Les manifestations digestives classiques manquent.
- * Les tests cutanés pour les divers antigènes alimentaires ne sont pas plus perturbés que chez les témoins normaux.
- * Les IgE totales et les IgE spécifiques ne sont pas augmentées.
- * L'allergie alimentaire, souvent évoquée à tort, est en fait rare, alors que la migraine est fréquente.

Pour expliquer la migraine, **un processus d'encrassement est beaucoup plus vraisemblable.**

Résultats du régime hypotoxique

Dès 1983, EGGER et coll. ont soumis 88 enfants avec migraines sévères à un régime excluant les aliments « antigéniques » et ont guéri en quelques semaines 82 de ces enfants. Ce régime écartait, curieux hasard, le blé, le maïs et les laits animaux.

Personnellement, j'ai essayé ma méthode nutritionnelle chez **57 migraineux. Un succès net a été enregistré chez 53 malades, soit 93 %**, avec disparition des céphalées pour 49 d'entre eux et céphalées plus rares et plus modérées pour les 4 autres. Je parlerai seulement des deux cas les plus anciens.

Le premier était une femme de 75 ans, migraineuse depuis son enfance et qui souffrait presque quotidiennement depuis quelques années. Il s'agissait d'une migraine classique, avec son cortège de nausées, de vertiges et de troubles oculaires. La diététique a grandement amélioré la situation. On n'observe plus qu'un accès de faible intensité par mois.

Le second était un homme de 47 ans qui présentait tous les 15 jours en moyenne des céphalées intenses, pulsatiles, avec rhinorrhée (hypersécrétion nasale) et sialorrhée (hypersécrétion salivaire). Les maux de tête étaient provoqués par plusieurs facteurs : fatigue physique ou intellectuelle, prise de boissons alcoolisées, excès d'humidité. Ils ne cédaient qu'à la prise de fortes doses d'acide acétylsalicylique. Le régime d'exclusion a fait totalement disparaître les accès douloureux.

Certains échecs de la diététique ont été observés chez des femmes souffrant de vives migraines prémenstruelles. Ici le mécanisme principal des crises est la chute du taux des œstrogènes (MAC GRÉGOR 1997). On comprend qu'il ne soit guère modifié par le changement nutritionnel.

Céphalées de tension

Les douleurs sont habituellement bilatérales, **non pulsatiles**, non augmentées par l'activité physique de routine, donnant une sensation de compression ou de serrement. Il n'y a **pas de cortège neurologique, ni de**

cortège digestif. Les douleurs sont plus modérées que dans la migraine, mais plus tenaces et plus récidivantes.

Quoique encore plus répandue que la migraine, la céphalée de tension reste un parent pauvre, qui a peu intéressé les chercheurs et les médias (MASSON 1999). Là aussi, **un encrassement des neurones ou d'autres cellules du cerveau constitue une pathogénie plausible.** La baisse du débit sanguin initiale et la vasodilatation secondaire seraient moins marquées que dans la migraine, mais plus durables. Pour BAHRA et coll. (2001), la vasodilatation et l'activation des neurones se situent au niveau de l'hypothalamus postérieur.

J'ai testé le régime alimentaire ancestral chez **15 patients souffrant de céphalées de tension** et j'ai obtenu 11 guérisons, 3 améliorations nettes et 1 échec. La proportion de **succès** est donc de 93 %.

Autres céphalées

Sans énumérer les très nombreuses causes de maux de tête, je voudrais seulement rappeler qu'une proportion assez grande d'entre eux sont **d'origine mécanique.** Une compression de certains filets nerveux entraîne, directement ou à distance les douleurs craniofaciales. Citons par exemple les pathologies du rachis cervical et de l'articulé dentaire.

Dans ces formes, le régime alimentaire hypotoxique n'est qu'un traitement d'appoint. Il faut s'attaquer aux causes premières des céphalées par diverses méthodes, exposées par THOMAS et coll. (2000) :

- * Correction de l'irritabilité neuromusculaire orofaciale.
- * Correction de la position du sommeil.
- * Correction des anomalies podologiques.

B. AUTISME

Présentation de la maladie

L'autisme est une **affection psychiatrique de l'enfant**, se traduisant par des **troubles du développement cérébral.** Les **critères du diagnostic** sont les suivants (BODIER et coll. 2001) :

- * Début des symptômes **avant l'âge de 3 ans.**
 - * Troubles de la **socialisation**, avec une mauvaise intégration de l'enfant dans sa fratrie ou avec des compagnons de son âge, avec des attitudes de retrait ou d'isolement.
 - * Troubles importants du **langage**, mais aussi de la communication non verbale.
 - * Troubles du **comportement**, qui apparaît restreint, répétitif et stéréotypé, avec un refus très net de changements dans l'environnement (immuabilité).
 - * **Gesticulations** désordonnées.
 - * **Retard intellectuel** plus ou moins important : 25 % des enfants autistes ont un QI supérieur à 70 et 50 % ont un QI inférieur à 50.
- Le diagnostic n'est pas toujours évident** et il faut distinguer les autismes certains ou probables de troubles du comportement non autistiques.

La gravité de l'autisme est très variable et l'on rencontre des formes légères et des formes sévères avec tous leurs intermédiaires. Mais très souvent **le pronostic reste réservé** en raison de :

- * L'association fréquente à une autre pathologie, héréditaire ou acquise (BODIER et coll. 2001).
- * L'absence de thérapeutique efficace.
- * Le risque de déficit intellectuel définitif.

Expansion de l'autisme

La maladie, qui frappe trois garçons pour une fille, est **de plus en plus répandue** dans le monde occidental. STOKSTAD (2001) estime, qu'aux États-Unis, le nombre d'enfants autistes s'est multiplié par 5,56 entre 1991 et 1997. Cet accroissement rapide écarte évidemment une cause génétique et oblige à chercher **une modification de l'environnement**.

Intestin grêle et autisme

Des anomalies de ce viscère ont été rapportées dans l'autisme :

- * WAKEFIELD et coll. (1995) ont observé chez 12 patients, au niveau de l'iléon, une hyperplasie lymphoïde nodulaire et/ou des ulcérations aphtoïdes.
- * D'EUFEMIA et coll. (1996) ont mis en évidence une **hyperperméabilité du grêle**, chez 9 enfants sur 21, soit 43 %.
- * HORVATH et coll. (1999) ont insisté sur la quasi constance des **troubles digestifs**, sur une série de 36 malades.

Alimentation et autisme

Depuis longtemps, on sait que **l'exclusion du blé et du lait améliore l'autisme**, alors que la consommation de ces aliments est aggravante (LUCARELLI et coll. 1995) (REICHELT et coll. 1997). Sans qu'aucun médecin ait pensé à utiliser la diététique comme traitement de l'autisme.

L'examen des **urines** des patients détecte en quantité anormalement élevée des **peptides d'origine alimentaire** (REICHELT et coll. 1997), ce qui confirme l'hyperperméabilité du grêle et l'entrée dans le sang de molécules potentiellement dangereuses.

Autres facteurs de l'environnement

Le vaccin ROR (rougeole, oreillons, rubéole) a été incriminé par WAKEFIELD et coll. (1995). Mais un travail récent de MADSEN et coll. (2002) a anéanti cette accusation. Ces auteurs ont comparé 440 655 enfants vaccinés et 96 648 enfants non vaccinés et ne trouvent aucune corrélation entre autisme et vaccin ROR.

Personnellement, je soupçonne un rôle favorisant des **pesticides** contenus dans la nourriture et des **antibiotiques** largement administrés de nos jours aux jeunes enfants. De tels produits sont agressifs pour la muqueuse intestinale et peuvent augmenter sa perméabilité.

Pathogénie de l'autisme

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le développement de l'autisme :

* **Allergie alimentaire** par LUCARELLI et coll. (1995), mais il existe aucun symptôme de cette variété rare d'allergie.

* **Auto-immunité** par MENAT (2001), qui me paraît improbable car on n'observe pas d'association évidente entre HLA-DR et autisme, on ne détecte aucun auto-anticorps et l'on sait que l'incidence des maladies auto-immunes a peu varié dans les pays occidentaux depuis un siècle. Or la fréquence de l'autisme s'est grandement accrue au cours des dernières décennies. MENAT a cependant observé une possible association entre HLA-DQ2 et autisme, qui mérite d'être vérifiée sur un échantillon plus étendu de malades.

* **Peptides opioïdes** d'origine alimentaire agissant sur le cerveau, selon REICHEL et coll. (1997). Mais les troubles du développement des enfants autistes ne ressemblent guère à une intoxication par les opiacées.

Finalement, le mécanisme qui me paraît de loin le plus plausible est un **engrassage** de certaines cellules cérébrales, essentiellement **neurones** et **astrocytes**, par accumulation de déchets extra et intracellulaires. Cette théorie est schématisée sur la figure 69. Elle cadre bien avec deux caractères de l'autisme (SEIGNALET 2002).

* **Début** de la maladie en général vers l'âge de deux ans, du moins **toujours après les six premiers mois de la vie**, donc après l'introduction des **farines**. Ceci suggère, comme dans la dépression nerveuse endogène, un rôle pathogène majeur des céréales mutées et cuites, au premier rang desquelles se place le **blé**.

* **Forte augmentation de fréquence** au cours des 50 dernières années, ce qui n'a été observé dans aucune pathologie auto-immune, mais a été **constaté dans plusieurs pathologies d'engrassage** : diabète sucré de type 2, athérosclérose, certains cancers.

Résultats de la diététique

Ma pratique de l'autisme se limite à un seul enfant, qui fut nettement amélioré. Heureusement, un de mes confrères, le Docteur Éric MENAT a appliqué ma méthode nutritionnelle chez **19 jeunes autistes**, se répartissant en 15 autistes certains et 4 autistes probables. Une étude des 12 premiers cas a été publiée (MENAT 2001). **14 des patients ont été améliorés**, parfois de façon « miraculeuse » par le régime alimentaire hypotoxique. Chez les 5 autres, les gains ont été très modérés et il faut les considérer comme des échecs.

Chez les répondus, les bénéfices se font presque toujours rapidement sentir, avant la fin du premier mois. L'ancienneté de l'autisme ne paraît pas un obstacle aux effets de la diététique.

C. SCHIZOPHRÉNIE

La schizophrénie est une psychose associant **divers symptômes dont les principaux sont** :

- * Une discordance des fonctions intellectuelles.
- * Une perte de l'unité de la personnalité.
- * Une perte de contact avec la réalité, marquée par des hallucinations et des illusions.

* Un délire avec tendance à se refermer sur un monde intérieur.

L'évolution se fait plus ou moins rapidement vers la démence.

La schizophrénie est **la cause de démence la plus répandue chez l'adolescent et l'adulte jeune**. Les troubles psychiques paraissent consécutifs à des **lésions dégénératives du cerveau**. Une atrophie partielle du lobe temporal, une réduction de la substance grise du cortex ont été mises en évidence par le scanner et l'IRM (GRANGER 1996) (FRANCK et GEORGIEFF 2002) (GOGTAY et coll. 2002). Le volume cérébral total est diminué dès l'enfance d'environ 5 %. **La maladie est organique et non purement psychiatrique.**

Le fonctionnement cérébral peut être étudié par l'IRM fonctionnelle et la tomographie avec émission de positons. Ces techniques déterminent l'importance du flux sanguin et l'importance de la consommation de glucose dans les diverses régions cérébrales (BUSCHBAUM 1995) (BLOND 2001) (MARTINOT 2001). On parvient ainsi à déterminer quelles sont, à chaque instant, les parties du cerveau qui travaillent. Dans la schizophrénie, il semble exister des **anomalies dans les connexions entre diverses régions du cortex cérébral** (FRITH 1996).

La schizophrénie est cosmopolite, mais sa fréquence varie du simple au quadruple selon les pays (HAFNER 1994). En France, la fréquence se situe à 0,85 %. **Les facteurs génétiques** sont évidents, puisque le risque monte à 13 % pour un enfant ayant un parent atteint et à 46 % pour un enfant ayant ses deux parents atteints. La concordance chez les jumeaux monozygotes est de 50 %, ce qui implique l'intervention, en plus des facteurs héréditaires, de **facteurs environnementaux**.

Plusieurs auteurs, comme MARTINOT (2001), FRANCK et GEORGIEFF (2002), attribuent la schizophrénie à une **anomalie précoce du développement cérébral**. Les processus de migration et de différenciation des neurones, au cours du deuxième trimestre de la vie fœtale, seraient altérés. Certains neurones occupent une **position anormale** dans le cortex. Cette découverte n'explique pas pourquoi la maladie ne se révèle en général qu'à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Elle néglige les facteurs exogènes.

Depuis longtemps, DOHAN (1979) **accuse le blé et les céréales qui en sont proches, le seigle et l'orge**, de jouer un rôle majeur dans la genèse de la schizophrénie. Cette thèse s'appuie sur plusieurs arguments troublants :

* Des chats nourris de force avec du blé développent une maladie analogue à la schizophrénie.

* Lors des restrictions en céréales, appliquées au cours des guerres, on observe une diminution du nombre d'hospitalisations pour schizophrénie.

* LORENZ (1990) a rassemblé des données concernant 45 populations, un peu partout dans le monde. Il existe **une corrélation frappante entre la quantité consommée par habitant de blé + seigle + orge et le pourcentage de schizophrènes**.

* HOWARD (1993) a rapporté une **perméabilité exagérée de l'intestin grêle au cours de la schizophrénie**.

* Des anticorps antigliadine sont détectés chez 20,3 % des schizophrènes contre 3,1 % des témoins normaux.

* **Le régime sans blé suivi pendant trois mois entraîne assez souvent une rémission chez les schizophrènes** : 45 % contre 17 % chez ceux qui continuent à manger des céréales (LORENZ 1990).

Il n'est pas impossible que les céréales aient une action indirecte et non directe, en provoquant une hyperperméabilité de la muqueuse du grêle et le passage de multiples déchets, les uns alimentaires, les autres bactériens. HAFNER (1994) pense que la schizophrénie était rare ou absente jusqu'au XVIII^e siècle et que sa fréquence a fortement augmenté aux XIX^e et XX^e siècles, sachant que la consommation de blé remonte à 5000 ans et non à 200 ans, cet argument, s'il est fondé, serait plutôt en faveur du rôle d'une bactérie venue d'ailleurs, peut être d'Amérique.

DOHAN (1979) propose que certains peptides du blé agissent sur les neurones à la manière des endorphines. Il conçoit la schizophrénie comme une affection métabolique. Ceci est à rapprocher des idées de plusieurs auteurs qui incriminent la dopamine et son récepteur.

A mon avis, la schizophrénie est plus qu'un simple trouble métabolique. Chez des individus fragilisés par un terrain génétique particulier, une molécule alimentaire ou bactérienne pourrait encrasser progressivement certains neurones et certains astrocytes. Il s'ensuivrait des perturbations si graves qu'elles aboutissent peut-être à la malposition de certains neurones, à la **mort de certains autres**, d'où l'atrophie de certaines zones cérébrales et la démence.

Un bon argument en faveur de cette hypothèse serait l'efficacité du régime ancestral dans la prévention de la schizophrénie. Il serait souhaitable que les enfants dont le père et/ou la mère sont schizophrènes pratiquent ce changement nutritionnel. Un suivi des volontaires pendant 10 ou 20 ans permettrait de savoir si cette méthode est capable de diminuer le risque de schizophrénie qui est élevé chez ce type d'enfant. Les psychiatres assistent, pratiquement impuissants, à la fâcheuse évolution de cette maladie. Alors pourquoi ne pas essayer cette diététique sans danger ?

DE SANTIS et coll. (1997) ont publié l'observation d'une femme de 33 ans, souffrant de **schizophrénie** depuis quatre ans. Le diagnostic avait été affirmé par plusieurs neurologues. Survient alors une **maladie coéliqua**, que l'on traite par la suppression des céréales. Les médecins ont alors la surprise de voir guérir, non seulement la maladie coéliqua, mais aussi la schizophrénie.

D. DÉPRESSION NERVEUSE ENDOGÈNE

Importance du problème

La dépression nerveuse unipolaire constitue une des pathologies les plus importantes du monde moderne, et ceci pour plusieurs raisons :

* Son **extrême fréquence**, puisqu'elle touche 10 à 25 % des femmes et 5 à 12 % des hommes, selon MOORE et BONA (2001).

* Sa **pathogénie mystérieuse**

* **L'absence de traitement vraiment efficace**, les médicaments anti-dépresseurs ayant trop souvent des effets limités.

* Ses **conséquences graves** : elle est difficilement supportable par les patients, elle entraîne souvent une longue invalidité, elle raccourcit souvent la vie. GLASS (1999) la place au quatrième rang parmi les causes de mort prématurée.

Définitions

Il existe deux variétés de dépression nerveuse unipolaire :

* **La dépression nerveuse exogène**, survenant en réaction à une agression venue de l'environnement, par exemple la perte d'un être cher.

* **La dépression nerveuse endogène**, plus rare mais beaucoup plus redoutable. Les individus atteints n'ont pas de problèmes professionnels, sentimentaux, financiers ou autres. Ils ont parfois tout pour être heureux. Pourtant ils sont déprimés. C'est la seule forme dont je parlerai ici.

Notions de base

Cette maladie est souvent mal comprise, aussi bien par l'entourage des patients que par les médecins. Comme le dit WOLPERT (1999) qui en a souffert, l'expérience de la dépression est indescriptible. La douleur est si forte que les mots sont inadéquats pour la décrire. Les sensations sont si différentes de celles de la vie normale que les sujets non familiarisés avec cette affection en ont une idée plus ou moins fautive.

Les principaux **symptômes** de la dépression nerveuse sont exposés sur le tableau XXV.

Il est classique de considérer la dépression nerveuse comme un état fonctionnel, transitoire, curable par des **médicaments antidépresseurs**. Dans les années 60 et 70, on prescrivait surtout les tricycliques, les hétérocycliques et les inhibiteurs de la monoamineoxydase (IMAO). Dans les années 80 et 90, il est apparu plus utile de tenter de corriger le déficit de certains médiateurs (sérotonine, norépinéphrine) par de nouvelles molécules comme la fluoxétine et la sertraline (JEHEL et coll. 1996) (MOORE et BONA 2001).

En réalité, les antidépresseurs sont loin d'avoir résolu les problèmes posés par la dépression nerveuse. **L'évolution à long terme** a été étudiée par BOUGEROL et SCOTTO (1994) MUELLER et coll. (1996), ANDREWS (2001). On constate que :

Tableau XXV - **PRINCIPAUX SYMPTÔMES DE LA DÉPRESSION NERVEUSE ENDOGÈNE**

Symptômes fréquents

- * Fatigue physique ou intellectuelle.
- * Insomnie ou hypersomnie.
- * Tristesse.
- * Perte d'intérêt pour le travail et les loisirs.
- * Perte de l'appétit.
- * Perte de la libido.
- * Angoisses.
- * Anxiété.
- * Impression de souffrance cérébrale.

Symptômes plus rares

- * Perte de poids ou prise de poids.
- * Mélancolie.
- * Idées suicidaires.
- * Agitation.
- * Irritabilité.
- * Idées délirantes.
- * Expression somatique : céphalées, douleurs variables, vertiges, palpitations, syndrome prémenstruel, colite.

- * 1/5 seulement des patients parviennent à la guérison définitive.
- * 3/5 des patients alternent phases de poussée et phases de rémission.
- * 1/5 des patients se suicident ou s'avèrent totalement incurables.

La raison majeure de la faible efficacité des médicaments classiques est sans doute l'ignorance des mécanismes par lesquels se constitue la dépression. Il faut élucider ces mécanismes, si l'on veut disposer d'un traitement étiologique, le seul vraiment valable.

Données de l'imagerie médicale

L'IRM fonctionnelle et la tomographie avec émission de positons permettent d'analyser le fonctionnement du cerveau (BLOND 2001). En mesurant le flux sanguin et la consommation de glucose, elles identifient les cellules qui travaillent, les **neurones** bien sûr, mais aussi les **astrocytes**, leurs indispensables compagnons qui fournissent le glucose et régulent l'activité des synapses interneuronales. Les astrocytes **communiquent** avec les neurones, grâce à des flux ioniques, des neurotransmetteurs, des molécules d'adhésion et des molécules signaux (FIELDS et STEVENS-GRAHAM 2002).

Dans la dépression nerveuse, l'imagerie médicale ne montre que **peu ou pas de lésions**. Par contre, elle révèle des **troubles métaboliques**, avec réduction du débit sanguin et du métabolisme du glucose dans certaines zones, en particulier le cortex limbique et préfrontal (DREVETS 1998) (MANJI et coll. 2001).

Une théorie sur la pathogénie de la dépression

Il est aujourd'hui admis que la maladie est polyfactorielle, avec participation de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux :

* L'importance des **gènes de susceptibilité** a probablement été surestimée. Si la personnalité d'un individu est essentiellement génétique, **il semble que la dépression soit surtout environnementale**. Ce point est fort heureux pour le thérapeute, car nous sommes encore incapables de modifier les gènes humains. Il est par contre souvent aisé de changer certains facteurs de l'environnement. À mon avis, les facteurs héréditaires pourraient correspondre à un mauvais fonctionnement de certaines alloenzymes.

* Parmi les facteurs exogènes, il faut en premier lieu suspecter l'alimentation moderne. L'intervention de facteurs diététiques peut être soupçonnée devant les immenses variations de fréquence de la dépression nerveuse majeure selon les pays, allant de 1 à 60. Ainsi les Néo-Zélandais sont touchés 48 fois plus souvent que les Japonais : 5,8 % contre 0,12 % (HIBBEIN 1998). Or l'alimentation est un des rares éléments qui peut changer considérablement d'un pays à un autre.

Le cerveau n'est pas seulement le siège de la pensée. C'est aussi un organe qui peut s'encrasser. Dans la plupart des états dépressifs, j'incrimine un encrassement des neurones et des astrocytes par des **molécules bactériennes et/ou alimentaires**, en provenance d'un intestin grêle trop perméable (SEIGNALET 1999c). Le dysfonctionnement des cellules se traduit par les douleurs de la dépression. BURGER (1988) a souligné la **fréquente responsabilité du blé**. Mes observations personnelles vont tout à fait dans ce sens.

Dès lors, sans négliger les apports positifs possibles des psychiatres, psychologues et psychothérapeutes, je trouve logique l'essai du régime alimentaire originel dans la dépression nerveuse endogène.

Résultats de la diététique

L'alimentation de type originel a été essayée chez **30 malades atteints de dépression nerveuse endogène** (SEIGNALET 1999). La gravité de l'affection était variable :

- * Modérée dans 4 cas.
- * Moyenne dans 17 cas.
- * Sévère dans 8 cas.
- * Très sévère dans 1 cas.

L'ancienneté des troubles psychiques variait de 1 à 25 ans selon les sujets. Tous prenaient ou avaient pris des médicaments. Ceux-ci avaient eu parfois des effets favorables, en jugulant le risque suicidaire lors de certaines poussées aiguës et en obtenant des rémissions transitoires. Mais ils n'étaient pas parvenus à guérir ces patients.

Jusqu'à présent, le changement nutritionnel n'a jamais échoué. Il a amélioré d'environ 75 % 5 patients et mis en rémission complète les 25 autres.

Le délai nécessaire pour ressentir un bénéfice varie de quelques semaines à quelques mois. L'amélioration peut être progressive ou assez brutale. Elle permet de diminuer peu à peu et même de supprimer, lorsque le succès est total, **les médicaments**. Ceci est une excellente chose, car les antidépresseurs, les tranquillisants, les somnifères ont des effets positifs à court terme, mais aggravent l'encrassage à moyen terme. Ces molécules ont une attraction pour le tissu adipeux et sont à considérer comme des **déchets lipophiles** (FRADIN 1991b).

Les effets positifs de la diététique sont évidents. Non seulement les symptômes cliniques de la dépression disparaissent, mais les patients éprouvent en général une impression de nettoyage de l'esprit et du corps. Ils décrivent leur retour à une bonne santé en termes non équivoques. Ainsi une malade me déclarait : « Je me sens vivante pour la première fois depuis dix ans. C'est le jour après la nuit, comme si j'étais ressuscitée. »

Je vais maintenant relater le cas le plus grave de dépression que j'ai rencontré et sa remarquable amélioration sous régime alimentaire ancestral.

Observation PSY 1

M. M..., âgé de 47 ans, n'a aucun antécédent familial ou personnel important.

Depuis l'enfance, il se plaint d'une **fatigabilité rapide pour le travail intellectuel**. À partir de 21 ans, surviennent des **troubles du sommeil** (difficultés à l'endormissement et réveils fréquents) et des malaises variés évoquant une spasmophilie. À 32 ans, un traitement par **chlorure de magnésium** corrige ces problèmes.

Toutefois le chlorure de magnésium a chez ce sujet un **effet cholérétique majeur**, déclenchant des selles liquides, riches en bile. Or la bile est constituée à 22 % par des phospholipides et ces fuites finissent par entraîner une hypophosphorémie marquée (15 mg) (OUDE ELFERINK et GROEN 1999).

Ces fuites biliaires entraînent une **hypophosphorémie marquée (15 mg)** obligeant à arrêter le magnésium au bout de 9 ans. Le transit intestinal se normalise et les myalgies induites par l'hypophosphorémie disparaissent. Mais une fatigue physique persiste, bientôt accompagnée d'une fatigue intellectuelle et de phases d'énervement.

Quelques mois plus tard, alors que le malade a 42 ans, à la suite d'un **amaigrissement volontaire de 4 kilos**, va s'installer brutalement un **état dépressif sévère : insomnie totale, anxiété permanente avec impression d'emballement cérébral, asthénie, tachycardie**. Aucun stress sentimental, professionnel, financier ou autre ne peut expliquer ces troubles. Il s'agit donc d'une **dépression nerveuse endogène**. Le patient a l'**impression d'un empoisonnement** par une substance X qui empêche le fonctionnement normal de son cerveau et lui substitue une excitation douloureuse. Cette interprétation métabolique est justifiée, comme nous le verrons plus loin.

L'atteinte psychiatrique va durer plus de 5 ans, pendant lesquels seront essayés de nombreux médicaments. Les **benzodiazépines** sont un échec complet, la doxépine n'a qu'une action médiocre, l'**amitriptyline** est plus efficace, permettant des rémissions partielles. L'insomnie reste totale, nécessitant la prise de fortes quantités d'hypnotiques. **Le malade a l'impression d'être incurable**.

Le régime hypotoxique est mis en œuvre après 5 ans et demi d'évolution, lors d'une période de rémission partielle. Il est suivi d'un **amaigrissement de 7 kilos** en deux mois et d'une **petite poussée de l'état dépressif**. La diététique est cependant continuée et, à la fin du troisième mois, le sujet **a la sensation que son organisme élimine progressivement un produit toxique**. Le tableau clinique s'améliore rapidement :

- * L'anxiété cède la place au calme.
- * La tachycardie disparaît.
- * Le sommeil normal se rétablit.
- * L'asthénie se corrige.

La guérison est obtenue en quelques semaines. Le régime est toujours suivi depuis et **aucune rechute n'est survenue depuis 20 ans**. Bien au contraire, le patient n'a jamais connu une aussi bonne forme physique et surtout intellectuelle. Par rapport à sa jeunesse, ses capacités de travail cérébral ont quadruplé. **Le chlorure de magnésium** a été repris sans inconvénient. Il **n'entraîne plus de chasse biliaire** comme autrefois.

Un interrogatoire précis a mis en lumière la **responsabilité majeure du blé** dans la constitution de l'affection psychiatrique. En effet, durant l'époque comprise entre ses 21 ans et ses 32 ans, le sujet avait une consommation en blé variable. Pendant certaines périodes, il mangeait quatre croissants chaque matin. Pendant d'autres périodes, il supprimait ces croissants afin de maigrir de quelques kilos. Son état psychique avait alors des hauts et des bas qui correspondaient toujours, les premiers aux phases sans croissants, les seconds aux phases avec croissants.

Commentaires

Cette observation passionnante mérite d'être discutée.

1) Il faut d'abord retenir qu'une maladie apparemment incurable a parfaitement guéri par un simple changement nutritionnel. **La diététique devrait donc être essayée systématiquement dans les dépressions nerveuses endogènes**, dont l'évolution rebelle est désespérante pour le médecin et surtout pour le malade. Certes sous le terme de dépression nerveuse endogène se cachent **probablement plusieurs psychopathies différentes**, les unes sensibles, la plupart, les autres indifférentes à l'alimentation ancestrale. Celle-ci reste toujours à tenter, d'autant qu'elle ne fait courir aucun danger.

2) L'affection n'apparaît aucunement due à une anomalie psychique. On est loin ici des théories de Freud. **Les troubles psychiatriques expriment la souffrance d'un cerveau dont les métabolismes sont bloqués**. Le dépôt de déchets d'origine intestinale dans les neurones ou les cellules du système nerveux qui coopèrent avec eux peut fort bien entraîner un **engrassage**, expliquant bien le blocage métabolique. Tout comme BURGER (1988), **je crois à la responsabilité fréquente du blé**.

Le déprimé se plaint souvent d'une **sensation d'empoisonnement chronique**, négligée par le médecin, soit qu'il considère ces propos comme une divagation, soit qu'il les prenne au sérieux mais sans pouvoir apporter un remède. Le déprimé garde une intelligence intacte et se trouve le mieux placé pour décrire ce qu'il éprouve. Certaines molécules céréalières modifiées par la cuisson pourraient bien être ce poison jusqu'ici mystérieux.

3) Dans la dépression nerveuse endogène, **les cellules nerveuses sont perturbées dans leur fonctionnement, mais ne sont pas tuées**. Lorsqu'un régime alimentaire bien choisi permet l'élimination progressive des déchets accumulés dans le système nerveux, **la récupération est intégrale, sans séquelles**.

4) **L'amaigrissement** est souvent le facteur déclenchant de la dépression. On remarque effectivement que le patient a fait sa première poussée après avoir perdu 4 kilos. D'autre part, la diététique a provoqué une perte de 7 kilos au cours des premières semaines, ce qui n'est pas rare, avec pour corollaire une petite poussée.

Ces phénomènes deviennent compréhensibles si l'on admet que **l'organisme se débarrasse de nombreux déchets gênants en les logeant dans le tissu adipeux**. Ainsi, lorsqu'une molécule dangereuse X venue du blé traverse la barrière intestinale, une quantité a va dans le système nerveux, suscitant des signes psychiatriques mineurs, et une quantité b va dans les adipocytes. En cas d'amaigrissement, b repasse dans le sang et gagne le système nerveux qui contient alors a + b. Cette dose forte déclenche les signes psychiatriques majeurs, comme lors de la première poussée.

Lorsque le régime originel est entrepris, l'apport intestinal de X devient nul alors que les émonctoires éliminent chaque jour une certaine quantité de X appelée c. Si le patient maigrit, sort quotidiennement de sa graisse une quantité d de molécules X. Si d est plus élevé que c, le cerveau reçoit plus de molécules X qu'il n'en élimine. Voilà pourquoi le début de la diététique s'est accompagnée d'une petite poussée. Quand l'amaigrissement cesse, d devient nul. Le cerveau élimine des molécules X et n'en reçoit plus, ni de l'intestin, ni de la graisse. **Le dégrasage des neurones aboutit à la guérison**.

5) Lorsque le malade consommait l'alimentation moderne, le chlorure de magnésium avait un double effet : amélioration du psychisme et chasse biliaire. Les deux processus sont sans doute liés. À mon avis, le magnésium stimulait certaines enzymes des hépatocytes dont l'action aboutissait à l'élimination des molécules X transitant dans le foie par la bile. En somme, **l'organisme utilisait le magnésium pour augmenter ses capacités d'expulsion du déchet nocif**

À l'heure actuelle, le chlorure de magnésium même pris à fortes doses a perdu son action cholérétique. Les molécules X ayant été éliminées en totalité ou en grande partie, l'organisme n'éprouve plus le besoin d'utiliser des chasses biliaires.

E. MALADIE D'ALZHEIMER

Fréquence

La maladie d'Alzheimer est **la démence sénile de loin la plus répandue**. Sa fréquence a été controversée. Si l'on s'appuie sur les chiffres de DARTIGUES et coll. (2002), recueillis au cours d'une **vaste enquête européenne**, on obtient les pourcentages suivants :

- * 0,6 % des individus de 65 ans.
- * 1,3 % des individus de 70 ans.
- * 2,7 % des individus de 75 ans.
- * 5,5 % des individus de 80 ans.
- * 11,1 % des individus de 85 ans.
- * 22,2 % des individus de 90 ans.

Tableau clinique et diagnostic

Le signe révélateur est une perte de la mémoire des faits récents (DUBOIS et DEWEER 1997). **À ce stade, le diagnostic est difficile** entre une détérioration intellectuelle mineure liée à l'âge et un Alzheimer débutant. Il peut cependant être porté de trois façons :

* Par **l'interrogatoire du patient**, car le déficit mémoriel dans l'Alzheimer est particulier, portant sur la consolidation, respectant l'encrassement et la récupération (SARAZIN et DUBOIS 2002).

* Par **l'imagerie médicale**, qui détecte une insuffisance de perfusion ou une atrophie de l'hippocampe (DEROUESNE et LACOMBLEZ 2000).

* Par **l'étude du liquide céphalorachidien**, où l'on constate une concentration accrue de la protéine tau altérée et du peptide A β 42 (RIEMENSCHNEIDER et coll. 2002).

Ultérieurement surviennent des troubles du langage et des difficultés d'abstraction, enfin une désorientation, une perte de jugement et du raisonnement si bien que le patient n'a pas conscience de présenter ces troubles. L'Alzheimer se traduit donc par une **amnésie progressive** et des **déficits cognitifs** (RIGAUD et FORETTE 2002). **Aucun traitement** médicamenteux n'empêche l'évolution vers la démence et vers la mort.

Anomalies macroscopiques

Les lésions de l'Alzheimer sont de mieux en mieux connues, grâce aux **techniques modernes d'imagerie médicale** (DHENAIN et coll. 2002) :

* **L'évolution est progressive**, étalée généralement sur une longue période. Elle passe par 11 stades, les manifestations cliniques apparaissent seulement aux 3 derniers.

* On constate une **atrophie cérébrale** croissante, diffuse, prédominant au niveau des lobes temporaux. L'atteinte porte à la fois sur la **substance grise**, ce qui indique des pertes de neurones et de dendrites, et sur la **substance blanche**, ce qui indique des pertes d'axones.

* **L'activité cérébrale est réduite**, particulièrement dans les régions temporales, préfrontales et pariétales.

Anomalies microscopiques

L'examen anatomopathologique révèle deux altérations majeures (DHENAIN et coll. 2002) :

* **Les neurofibrilles siègent à l'intérieur des neurones**. Elles constituent un enchevêtrement de filaments insolubles et résistant aux enzymes. Le principal élément des neurofibrilles est la **protéine tau** qui a une structure hélicoïdale et qui est hyperphosphorylée.

* **Les plaques séniles siègent en dehors des neurones**. Elles sont essentiellement formées par la **protéine b amyloïde**, qui provient de la réunion par polymérisation de 10 à 20 molécules du peptide A b 4 .

Ce sont les neurofibrilles et/ou les plaques séniles qui **cassent les neurones et les connexions interneuronales**, induisant une détérioration intellectuelle progressive. Il semble bien que l'atteinte isolée de la **mémoire**, premier symptôme clinique de l'Alzheimer, soit due à un dysfonctionnement des synapses au niveau des neurones de **l'hippocampe** (SELKOE 2002).

Rôle de la protéine b amyloïde

Certains auteurs (COPANI et coll. 1999) (DE STROOPER 2000) (CHECLER et coll. 2002) **attribuent une responsabilité majeur à la protéine b amyloïde**, donc à son constituant de base le **peptide b A 4**, dans la genèse de l'Alzheimer.

Le peptide bA4 se forme par dégradation d'une protéine transmembranaire de 695 acides aminés, nommée APP. Normalement, le catabolisme de l'APP est assuré par les **a sécrétases**, qui coupent l'APP en deux fragments : APP a volumineux et p10 petit. APP a n'est pas dangereux, car il ne peut pas donner naissance au peptide bA4 (CHECLER et coll. 2002). Les presenilines 1 et 2 (**PS1** et **PS2**) sont des **molécules chaperons** nécessaires à la segmentation physiologique de l'APP.

Dans certaines conditions pathologiques, l'APP échappe à l'action des **a sécrétases**. Il est alors coupé par les **b et y sécrétases**, qui libèrent deux variétés de peptides bA4 :

* L'un de 40 acides aminés, soluble et anodin.

* L'autre de **42 acides aminés, insoluble et nocif**.

La production d'une grande quantité de bA4 avec 42 acides aminés est caractéristique de l'Alzheimer (NORSTEDT et coll. 1994). C'est ce variant qui est retrouvé dans les plaques séniles.

Pour certains spécialistes, **la protéine *b* amyloïde provoquerait la mort des neurones**, soit parce qu'elle a subi une glycation qui la rend dangereuse, soit parce qu'elle libère des radicaux libres, soit parce qu'elle émet des signaux d'apoptose (COPANI et coll. 1999).

Rôle de la protéine tau

D'autres auteurs croient à la responsabilité première de la protéine tau :

* ROUSCH (1995), BUÉE et DELACOURTE (2002) considèrent comme essentiel la **phosphorylation exagérée de la protéine tau**. Celle-ci serait due à une activité trop grande de certaines **kinases** et à une activité insuffisante de certaines **phosphatases**. La protéine tau normale se fixe sur les microtubules, éléments du cytosquelette. **La protéine tau hyperphosphorylée devient incapable de se lier aux microtubules**. Elle constitue alors des **enchevêtrements de neurofibrilles qui tuent les neurones**. Certaines protéines tau sorties des neurones induisent, en libérant des radicaux libres, la production de la protéine *b* amyloïde et des plaques séniles. Cette hypothèse séduisante a été retenue pour la construction de la figure 70. Elle est étayée par la structure des **plaques séniles** dont le centre est formé de peptides *b* A 4, mais dont **la couronne est riche en protéines tau**.

* Certains auteurs ont mis en évidence une **glycation de la protéine tau**, qu'ils accusent dans la formation des neurofibrilles. Il est plus probable que cette glycation ne soit qu'une réaction secondaire.

Un bon argument en faveur de l'importance de la protéine tau est que **la progression en 11 étapes de l'Alzheimer** est parfaitement calquée sur **l'extension intracérébrale de la dégénérescence neurofibrillaire** et pas du tout sur la topographie des plaques séniles (DUYCKAERTS et coll. 1999).

Rôle d'autres facteurs

Des relations ont été observées entre **les allèles de l'apolipoprotéine E** et l'Alzheimer (HARRINGTON et COLACO 1994). L'allèle E2 est protecteur, l'allèle E3 est neutre, **l'allèle E4 est favorisant**. Les individus porteurs de l'allèle E4, surtout à l'état homozygote, développent plus souvent et plus précocement la maladie. Les apolipoprotéines E interviendraient de deux façons :

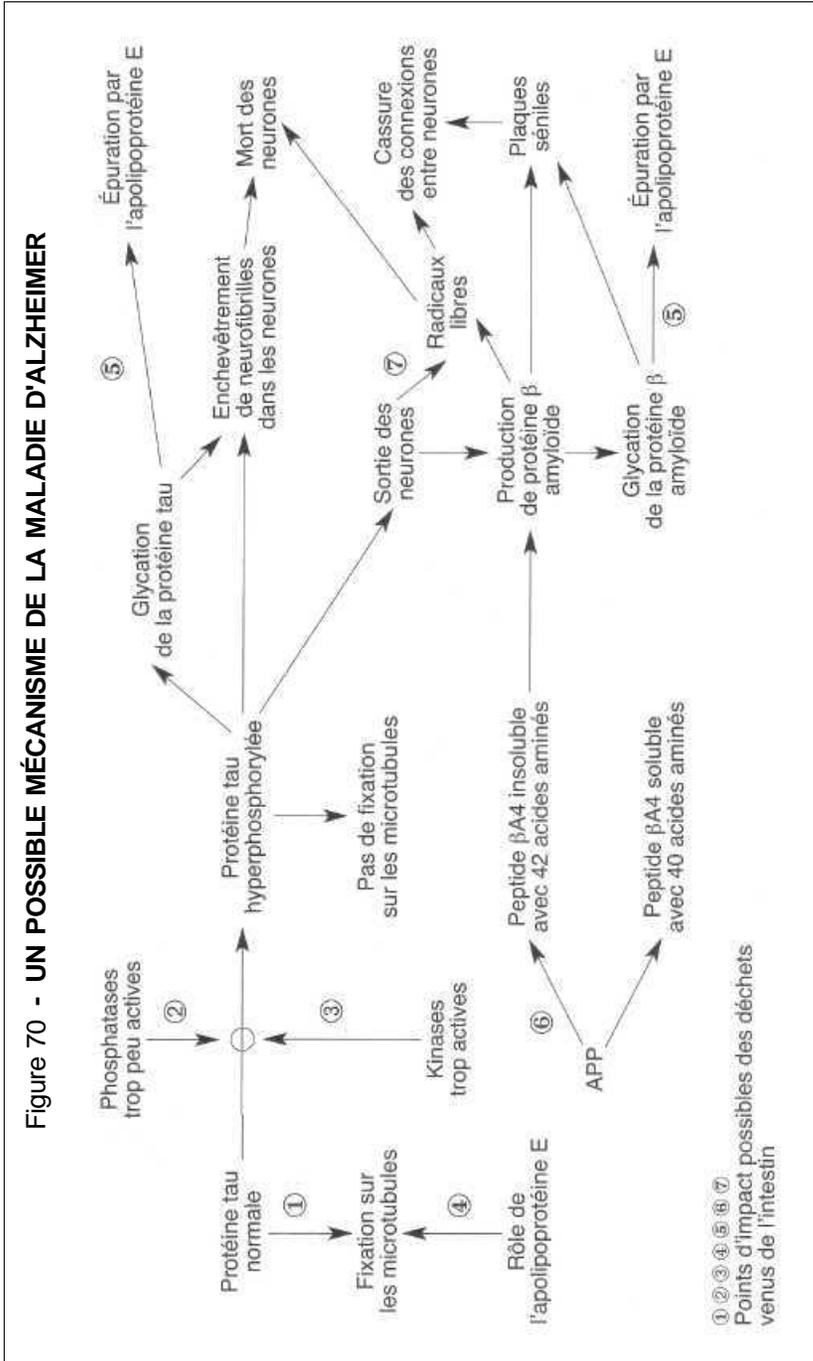
* Dans le transport des molécules ayant subi une glycation jusqu'aux macrophages et aux cellules de Kupffer qui ont des récepteurs pour ces molécules.

* Dans la liaison avec le domaine de la protéine tau qui s'accroche au microtubule, liaison qui empêcherait la fixation de groupements phosphate. L'allèle E4 s'acquitterait moins bien que les autres allèles de ces deux fonctions.

La maladie d'Alzheimer sporadique est **polyfactorielle**. Parmi les facteurs de l'environnement, l'aluminium a été suspecté de favoriser l'hyperphosphorylation de la protéine tau. Mais cette hypothèse est très controversée.

Alzheimer familiaux

Les formes familiales d'Alzheimer sont rares (5 %). Les années 1994 et 1995 ont vu la découverte des gènes responsables de ces formes hérédi-



taires, à début souvent précoce, entre 35 et 65 ans (BARINAGA 1995) (LAMB 1997):

- * Le gène **PS1** sur le chromosome 14, impliqué dans 77 % des cas.
- * Le gène **PS2** sur le chromosome 1, incriminé dans 20 % des cas.
- * Le gène de l'**APP** sur le chromosome 21, intervenant dans 3 % des cas.

Des mutations au niveau de l'un ou l'autre de ces trois gènes induisent ces Alzheimer familiaux. Notons aussi que, dans le mongolisme où existent trois chromosomes 21 au lieu de deux, l'accumulation de protéine *B* amyloïde est très précoce.

Une théorie sur la pathogénie des Alzheimer sporadiques

Les formes sporadiques de l'Alzheimer **sont beaucoup plus répandues** que les formes familiales : 95 % contre 5 %. Même si de nombreux rouages du mécanisme de cette maladie ont été identifiés, la cause première reste inconnue. Je propose une **pathologie d'encrassement**.

Plusieurs éléments participeraient au développement des lésions de l'Alzheimer :

1) Des **facteurs génétiques** qui pourraient être les enzymes et les mucines polymorphes de l'intestin grêle, certaines enzymes polymorphes des neurones ou des astrocytes et l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E.

2) Des **facteurs de l'environnement** correspondant à des déchets alimentaires et bactériens, venus de l'intestin et allant se déposer dans le système nerveux. **Cet encrassement pourrait avoir plusieurs conséquences :**

* Un obstacle à la fixation de la protéine tau normale sur les microtubules.

* Une inhibition de l'action des phosphatases.

* Une augmentation de l'action des kinases, soit par une inhibition des facteurs qui les neutralisent, soit par une fixation sur les séquences d'ADN augmentant l'expression du gène des kinases.

* Un obstacle à l'intervention de l'apolipoprotéine E qui favorise la liaison de la protéine tau normale aux microtubules.

* Une gêne à l'épuration des protéines glyquées par l'apolipoprotéine E.

* Un blocage de la voie habituelle de dégradation de l'APP, avec déviation vers une seconde voie aboutissant à un peptide de 42 acides aminés.

* Une entrave à l'action des enzymes protectrices contre les radicaux libres.

* Une action sur l'ADN qui code l'APP ou sur l'ARNm qui transcrit le message de ce gène.

Ces diverses hypothèses ont été schématisées sur la figure 70.

Si cette hypothèse est juste, l'alimentation hypotoxique doit être utile contre la maladie d'Alzheimer. Il est difficile de l'envisager comme traitement curatif, car on ne voit guère comment faire suivre un régime à un dément. Ceci n'est à la rigueur concevable qu'à un stade précoce, dès la découverte des premiers symptômes, et sous surveillance hospitalière ou familiale. **C'est essentiellement sur le plan préventif que la diététique mérite d'être testée.**

À l'heure actuelle, environ 2 500 personnes pratiquent ma méthode nutritionnelle. Je reçois régulièrement de leurs nouvelles, soit qu'ils m'en donnent spontanément, soit qu'ils répondent à mes lettres. Or jusqu'à présent, alors que ma clientèle contient une proportion relativement élevée de gens âgés, **on ne m'a signalé aucun cas certain d'Alzheimer**. Il devrait en exister au moins 30, d'après mes calculs. Certes certaines lettres restent sans réponse, ce qui pourrait être attribué parfois à la survenue d'une démence, empêchant le sujet d'écrire. Mais en général la famille répond, comme je l'ai constaté maintes fois, lorsqu'un malade est décédé.

Même si ceci mériterait des contrôles plus précis, mon impression est que **la nutrition de type originel est remarquablement préventive des démences séniles**, bien que j'ignore encore si elle les raréfie considérablement ou les fait complètement disparaître. L'absence de tout cas signalé de démence suggère que la diététique empêche la survenue de la maladie d'Alzheimer, mais aussi celle **d'autres démences dégénératives** : maladie des corps de Lewy, maladie des grains argyrophiles, formes encore mal classées, possibles chez les vieillards.

F. MALADIE DE PARKINSON

Notions générales

La maladie de Parkinson touche **surtout les sujets** âgés. Assez répandue, elle affecte 1,5 % des individus de plus de 65 ans (SCHAPIRA 1999). Les rares formes survenant avant la cinquantaine sont souvent **héréditaires**. L'immense majorité des cas débutant après la cinquantaine sont **sporadiques** (BROOKS 1995). Ceci suggère que des **facteurs environnementaux** y jouent un rôle majeur (RAJPUT 1993).

Diagnostic

Le **diagnostic** de maladie de Parkinson repose sur **5 critères principaux** (COLCHER et SIMUNI 1999) (GELB et coll. 1999) (VIALLET 2000) :

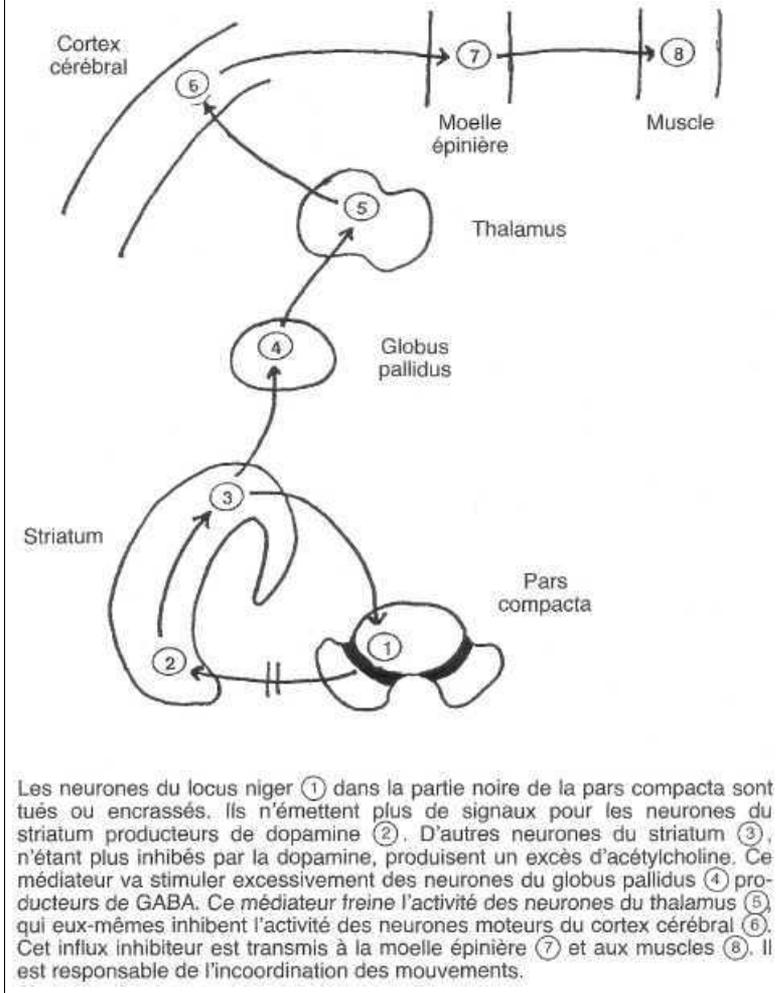
- 1) Tremblement au repos.
- 2) Hypertonie (contractures musculaires gênantes).
- 3) Akinésie (difficultés à coordonner les mouvements).
- 4) Troubles de l'équilibre et de la marche.
- 5) Réponse favorable à l'administration de L Dopa.

Mais d'autres symptômes peuvent exister : dysarthrie (difficultés d'élocution), dysphagie (difficultés de la déglutition), douleurs, troubles cognitifs, dépression, démence, etc.

Les lésions neuronales

L'affection est due au **non fonctionnement de nombreux neurones dopaminergiques** (neurones stimulant les neurones producteurs de dopamine) **dans les noyaux gris centraux**, essentiellement locus niger, mais aussi locus coeruleus et noyau dorsal du vague (CAMBIER 1997). Les conséquences de l'altération de ces neurones sont précisées sur la figure 71 (YOU DIM et RIEDERER 1997).

Figure 71 - ANATOMIE ET MÉCANISME DU PARKINSON



Selon les régions, 0 à 80 % des neurones dopaminergiques ont disparu, probablement par **apoptose** (DAMIER 1997) (MICHEL et coll. 2002). Dans la plupart des neurones survivants, on trouve des corps **de** Lewy, très caractéristiques de la maladie de Parkinson (MC KEITH et BURN 2000). Il s'agit d'inclusions intraneuronales, arrondies, éosinophiles. Elles comportent un cœur dense hyalin et un halo de filaments composés de neurofibrilles anormalement coupées et phosphorylées. Les corps de Lewy sont formés d'agrégats insolubles de protéines, la plus abondante étant **l'alpha synucléine** (BIRMAN 2000) (BURKE 2001). Il semble bien que ces corps de Lewy soient **toxiques pour les neurones** et responsables de leur mort.

Traitement

Le traitement du Parkinson repose essentiellement sur la **lévodopamine**

et sur les **agonistes dopaminergiques**. On utilise aussi l'amantidine, les anticholinergiques, les inhibiteurs de la monoaminoxydase B et les inhibiteurs de la catecholométhyltransférase (VINCENT 1995) (FÉNÉLON 1996).

Ces médicaments améliorent incontestablement l'état des parkinsoniens, mais leurs effets sont limités. Ils sont purement symptomatiques et ne peuvent remplacer la libération fine de dopamine effectuée à la demande par les neurones spécialisés. D'autre part, ils n'empêchent pas l'aggravation progressive de la symptomatologie.

Mieux prévenir et mieux traiter la maladie de Parkinson nécessite à mon avis deux progrès :

- * **Élucider le mécanisme responsable des lésions neuronales.**
- * **Proposer un traitement étiologique.**

Une hypothèse sur la pathogénie du Parkinson

1) **La mort ou l'incapacité fonctionnelle de certains neurones dopaminergiques explique les signes cardinaux de la maladie de Parkinson.** La mort ou l'incapacité fonctionnelle de certains neurones dans d'autres régions cérébrales explique les autres signes cliniques parfois associés.

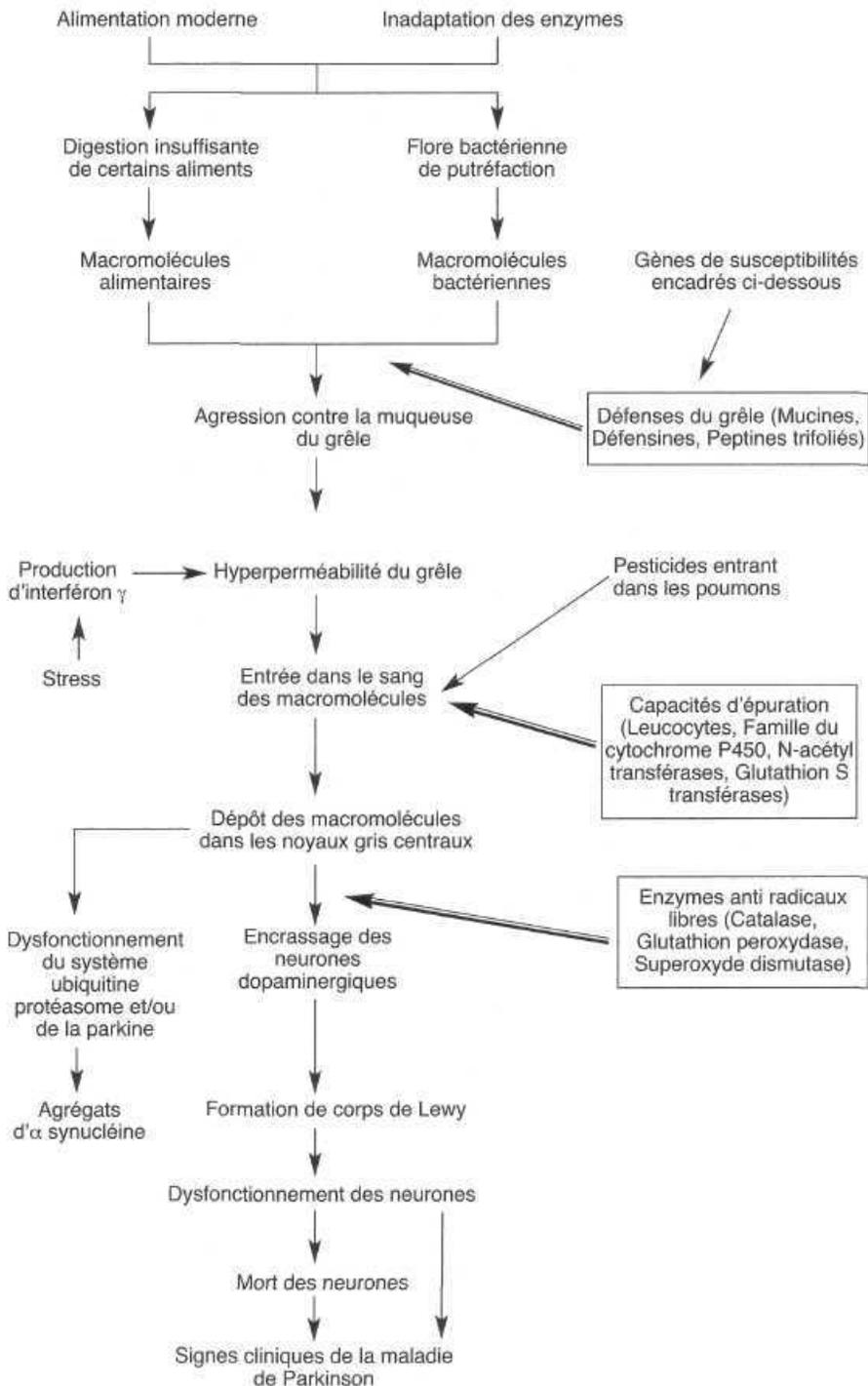
2) La mort et l'incapacité fonctionnelle des neurones paraissent provoquées par la présence des **corps de Lewy**. Ces inclusions sont constituées par des agrégats de protéines insolubles, lesquelles dérivent de protéines normales solubles. On peut estimer à bon droit que l'accumulation des corps de Lewy va, dans un premier temps, **inhiber progressivement le fonctionnement des neurones**, puis, dans un second temps, pousser ces cellules à un suicide programmé, appelé **apoptose**.

3) Les modifications du métabolisme de ces protéines, en particulier l'alpha synucléine, pourraient provenir du **dépôt dans les neurones d'un excès de molécules nocives**. Ces molécules vont « **encrasser** » la cellule, bloquant le fonctionnement de certains rouages : récepteurs membranaires, tyrosine kinases, cascades enzymatiques, chaîne respiratoire mitochondriale comme l'ont observé TRANCHANT et coll. (1995), facteurs de transcription, **parkine** qui est une enzyme impliquée dans la dégradation normale de l'alpha synucléine (BURKE 2001), etc. Cet encrassement empêche le métabolisme normal de certaines protéines et aboutit à la **production en excès de certains variants insolubles. Un dysfonctionnement du système ubiquitine/protéasome**, chargé de dégrader les protéines a été incriminé dans la mort des neurones (BENCE et coll. 2001) (MICHEL et coll. 2002). Ce système a pu être bloqué par les variants protéiniques insolubles.

4) On sait que les agents nocifs viennent de l'environnement et que ce ne sont pas des virus (AGID 1995). Il pourrait s'agir de molécules alimentaires et/ou bactériennes ayant traversé une muqueuse de l'intestin grêle trop perméable. Viennent s'y ajouter certains toxiques, et en particulier le **MPTP**, substance contenue dans divers **pesticides** (BROUSSOLLE et THOBOIS 2002). Le Parkinson est plus répandu dans les zones rurales des pays industrialisés, où sont utilisés ces produits. Ces molécules, incassables pour les enzymes humaines, auraient un tropisme pour les neurones, surtout ceux des noyaux gris centraux.

L'ensemble de cette théorie est illustré par la figure 72.

Figure 72 - UNE HYPOTHÈSE SUR LE MÉCANISME DE LA MALADIE DE PARKINSON



Résultats de la diététique

Le régime alimentaire ancestral a été adopté par 11 patients souffrant de la maladie de Parkinson (SEIGNALET 2002). Les caractéristiques de ces 11 sujets sont détaillées sur le tableau XXVI.

Les résultats du changement nutritionnel ont été les suivants :

* **1 échec complet**, le Parkinson continuant à s'aggraver lentement comme auparavant.

* **3 stabilisations**, en ce sens qu'aucun bénéfice net n'a été constaté, mais avec un blocage de l'évolution du Parkinson qui a cessé de se détériorer.

* **7 succès**, avec une amélioration clinique estimée à 50 % dans 4 cas, à 60 % dans 1 cas et 75 % dans 2 cas. Ces effets favorables se maintiennent, à condition de continuer toute la vie.

La nutrition hypotoxique est parfaitement compatible avec les divers médicaments classiques du Parkinson, que les patients ont continué à prendre, certains ayant cependant diminué les doses en raison des effets positifs du régime.

Les variations des résultats selon les malades peuvent être expliquées :

* Pour l'échec complet, l'encrassement doit être particulièrement important et il reste encore trop de macromolécules nocives dans les neurones. On peut espérer à plus long terme ralentir ou bloquer l'évolution des lésions neurologiques.

* Les trois stabilisations, on peut supposer que les morts neuronales se sont arrêtées, mais que la proportion de neurones encore vivants, mais encrassés, était faible. La normalisation de ces rares neurones n'a pas suffi pour améliorer significativement les signes cliniques.

* Pour les sept succès, le bénéfice reste partiel, car les neurones morts sont définitivement perdus. Mais la proportion de neurones encrassés encore vivants est forte. DUNNET et BJOEKLUNS (1999) estiment que, lorsque le Parkinson se déclare cliniquement, 50 % des neurones ont disparu. Il en reste donc 50 %. La normalisation de ces nombreux neurones modifie clairement le tableau clinique, avec un gain oscillant entre 50 et 75 %.

Le régime alimentaire ancestral ne comporte aucun danger et aucune carence. Il mérite d'être essayé systématiquement comme **traitement** dans la maladie de Parkinson, en association avec les médicaments. Mais c'est sans doute en **prévention** que le changement nutritionnel risque d'être le plus utile. Ceci pourrait être démontré par le suivi pendant plusieurs années d'un nombre suffisant d'individus appliquant les prescriptions diététiques.

Les possibilités de la méthode sont mises en évidence par l'observation suivante :

Observation NEUR 9

Mr T. . . . a 62 ans lorsqu'il vient me consulter en janvier 1997. Bien qu'il ne soit pas très âgé, il présente plusieurs signes de **vieillesse pré-maturé** et d'**athérosclérose** :

* Un infarctus du myocarde en 1982.

Tableau XXVI - CARACTÉRISTIQUES DES 11 MALADES

Numéro	Sexe	Âge	Ancienneté Parkinson (en années)	Gravité Parkinson	Durée du Régime (en années)	Résultat
1	M	75	2	+	7	Gain de 75 %
2	M	62	13	+++	1*	Gain de 75 %
3	M	73	16	++	3	Gain de 50 %
4	M	69	3	++	3**	Gain de 50 %
5	M	63	3	++	1	Stationnaire
6	M	72	5	++	1	Stationnaire
7	M	56	4	++	1	Aggravation lente
8	M	59	3	+	1	Stationnaire
9	F	52	6	++	1	Gain de 60 %
10	M	72	7	++	1	Gain de 50 %
11	F	63	15	+	1	Gain de 50 %

* Régime abandonné au bout d'un an

** Régime suivi avec des entorses

- * Une hypercholestérolémie modérée.
- * Une hypertriglycéridémie modérée.
- * Un état prédiabétique, avec une glycémie à jeun à 1,30 grammes.
- * Une obésité : 95 kilos pour 166 centimètres.

Mais il est surtout gêné par un **Parkinson** apparu 13 ans auparavant et qui s'est peu à peu aggravé malgré la prise de nombreux médicaments. Le tremblement, l'hypertonie, l'incoordination des mouvements sont tels que **le patient ne peut plus conduire sa voiture et a de grandes difficultés pour marcher**. Déposé par un taxi à l'entrée du service, il est incapable de parcourir la courte distance menant à mon bureau et je suis obligé de l'examiner sur place. Le malade souffre d'autant plus de ses infirmités que son excellente **intelligence** est restée **intacte**.

Le changement nutritionnel a été fort bien appliqué, sans que soient interrompues les médications dopaminergiques. Cinq mois plus tard, les bénéfices sont évidents :

- * Normalisation du cholestérol.
- * Normalisation des triglycérides.
- * Normalisation de la glycémie.
- * Amaigrissement de 15 kilos.
- * Et surtout **nette atténuation des signes neurologiques**. Le tremblement a disparu et ne ressort que lors des émotions. La contracture des membres a diminué de 90 %. La marche a été en grande partie récupérée et la conduite automobile est à nouveau possible. **Ce changement extraordinaire stupéfie l'entourage**.

Malheureusement, le malade a ensuite abandonné totalement ses bonnes habitudes diététiques, pour manger à nouveau comme autrefois. Cinq mois plus tard, il n'avait pas encore rechuté, mais je crains fort qu'il retombe bientôt dans le Parkinson sévère dont il souffrait.

Commentaires

1) Tous les parkinsoniens ne conservent pas une intelligence indemne. Une **sclérose cérébrale** souvent associée entraîne des perturbations variées : pertes de mémoire, troubles cognitifs, tendance dépressive, voire démence.

2) **Les obèses ont souvent beaucoup plus de mal que les autres à suivre un régime alimentaire**. Ce sujet n'a pas fait d'exception à la règle, puisqu'il a craqué au bout de cinq mois. Ces difficultés rencontrées par les personnes trop grosses ont peut-être une origine psychologique ou une origine endocrinienne.

3) Comment interpréter les effets favorables du régime ancestral, auxquels j'étais moi-même loin de m'attendre, considérant encore à cette époque le Parkinson comme irrémédiable. On peut supposer qu'environ 50 % des neurones dopaminergiques sont morts. **Les 50 % restants seraient seulement encrassés et ils se remettent à fonctionner après avoir été nettoyés**.

4) Une autre possibilité est que les **neurones d'autres régions cérébrales** soient capables, après avoir été décrassés, de **compenser en partie** les dégâts consécutifs à la perte des neurones dopaminergiques.

G. DYSTONIE

La dystonie est une variété **d'hypertonie musculaire due à des spasmes qui entraînent des postures et des mouvements anormaux**. Cette pathologie mystérieuse est attribuée par certains à un déséquilibre chimique au niveau des noyaux gris centraux. Elle s'améliore spontanément une fois sur quinze et peut même guérir. Sinon elle persiste. En l'absence de mécanisme connu, on ne dispose d'aucun traitement causal, mais seulement de médicaments symptomatiques. Une excellente revue générale sur la dystonie a été effectuée par CAMBIER (1999).

J'ai eu l'occasion d'essayer ma méthode chez une jeune femme souffrant de dystonie, dont voici l'histoire.

Observation NEUR 9

Mme P..., âgée de 32 ans, lors de notre première entrevue, a présenté au cours de son enfance des otites et des sinusites à répétition. Ces manifestations ont disparu à la puberté, mais ont été relayées par des accès de **bronchite asthmatiforme**.

En 1990 apparaît une contracture du pied droit accompagnée d'une **perte de la sensibilité** du gros orteil droit. Au bout de quelques semaines, la contracture s'estompe, mais l'anesthésie persiste. En août 1996, les signes neurologiques deviennent plus francs. Des **contractions involontaires** s'installent au niveau des muscles du cou, du bras droit et de l'hémiface droite. Elles provoquent des **attitudes anormales**, avec en particulier pour le cou un torticolis spasmodique. Ce tableau net de dystonie coïncide avec une **importante fatigue**.

La symptomatologie persiste de façon inchangée pendant 9 mois. En mai 1997, la patiente lit « L'alimentation ou la troisième médecine » et adopte le **régime de type originel**. En trois semaines, elle récupère une sensibilité normale au gros orteil droit et retrouve tout son tonus physique et intellectuel. Lorsqu'elle vient me consulter en août 1997, la dystonie est déjà améliorée à 70 %.

Mme P..., qui associe une grande intelligence à une volonté bien trempée, continue d'appliquer correctement les prescriptions diététiques. D'autant plus que chaque entorse est sanctionnée d'une petite rechute. En mars 1998, le **gain est estimé** à 85 %. En décembre 1998, il passe à 90 % et en mai 1999 à 98 %. Quant à la bronchite asthmatiforme, elle n'est plus qu'un mauvais souvenir. Mme P..., rassurée sur son état de santé a démarré une grossesse.

Commentaires

1) Comme nous le verrons plus loin, je considère que les otites et sinusites récidivantes, tout comme la bronchite asthmatiforme, appartiennent à la **pathologie d'élimination**. Le changement nutritionnel fait très souvent merveille sur de tels états et la rétrocession complète de l'atteinte bronchique n'est donc pas surprenante.

2) **La dystonie peut fort bien s'expliquer par un encrassage au niveau des noyaux gris centraux**, lié au dépôt extra et intracellulaire de molécules

alimentaires et bactériennes venues de l'intestin grêle. La guérison quasi complète par ma technique conforte cette hypothèse.

3) **La responsabilité du régime ancestral dans l'évolution favorable est certaine**, comme le montrent :

* La situation stagnante pendant 6 ans, contrastant avec les progrès rapides dès l'exclusion des aliments dangereux.

* La reprise modérée des signes neurologiques, en cas d'écart.

4) La grossesse peut fort bien être menée sous régime hypotoxique, qui ne comporte aucune carence, ni pour la mère, ni pour l'enfant. La viande crue ne sera autorisée que chez les femmes déjà immunisées contre la toxoplasmose.

H. SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)

Cette maladie redoutable, heureusement assez rare, est due à la **dégénérescence des neurones moteurs** :

* L'atteinte des neurones moteurs centraux se traduit par une hypertonie, une maladresse des mouvements et une exagération des réflexes ostéotendineux.

* L'atteinte des neurones moteurs périphériques se traduit par des fasciculations (contractions involontaires de certains faisceaux musculaires), des crampes musculaires, une perte de force et une atrophie des muscles.

Des **neurofilaments** s'accumulent dans les neurones, au niveau du cytoplasme périnucléaire et de la partie initiale des axones. Il est probable que ces neurofilaments sont responsables de la mort des neurones (JULIEN 1997). Mais la cause initiale de la SLA reste inconnue.

Dans 5 % des cas, la SLA est héréditaire. Elle paraît consécutive :

* Soit à une mutation de la superoxyde dismutase ayant pour cofacteurs le cuivre et le zinc (SOD1). L'activité insuffisante de l'enzyme mutée laisserait persister trop de radicaux libres nocifs pour le neurone (BROWN Jr 1997).

* Soit à une mutation du gène NF-H, codant pour la chaîne lourde des neurofilaments, élément nécessaire à la structure normale du neurone (JULIEN 1997).

Dans 95 % des cas, la SLA est acquise. Son mécanisme reste controversé. Deux hypothèses sont à mentionner :

* **Une accumulation extra-cellulaire de glutamate, voire d'aspartate**, substances toxiques pour les neurones car elles déclenchent un stimulus d'apoptose (FOLLEZOU et coll. 1999).

* **Un déficit progressif de la glutathion peroxydase (GSHPX)**, enzyme qui, comme la SOD1, intervient dans la neutralisation des radicaux libres (MITCHELL et coll. 1993).

* **Une transformation de la SOD1** (MEININGER 2001). Le site actif de l'enzyme n'est pas touché et la fonction est conservée, mais il y a acquisition d'une fonction nouvelle entraînant l'accumulation de substances toxiques : ions Cu ++ et Zn ++, radicaux tyrosyl nitrés, agrégats de protéines. Cette situation déclenche l'apoptose du neurone.

On ne dispose d'aucun traitement curatif de la SLA. Cependant le **Riluzole** parvient à retarder la progression des lésions (WOKKE 1996). Il semble diminuer la libération de glutamate (MEININGER et coll. 1997).

Sachant que la SLA n'est pas d'origine auto-immune, il est tentant d'attribuer la mort successive des neurones moteurs à un **encrassage**. Même si la responsabilité du glutamate et du déficit de certaines enzymes épuratrices de radicaux libres se confirment, il est fort probable que les molécules bactériennes et alimentaires venues de la lumière intestinale aient un rôle adjuvant non négligeable.

Je n'ai pu essayer ma méthode que chez une seule malade. Celle-ci pratique fort bien mes prescriptions diététiques et prend aussi le Riluzole, de l'huile d'onagre et de fortes doses de vitamine E. Il semble que ces traitements aient nettement ralenti le cours de la SLA, qui continue cependant à s'aggraver doucement.

Je me garderai bien de tirer la moindre conclusion de cette unique observation. Elle indique seulement qu'il serait intéressant de tester le régime alimentaire ancestral sur un nombre suffisant de patients souffrant de SLA.

QUELQUES MOTS EN CONCLUSION

D'autres affections neuropsychiatriques relèvent peut-être d'un encrassage. Je pense en particulier à la **psychose maniaco-dépressive** ou dépression bipolaire et à certaines variétés **d'épilepsie**. Le régime alimentaire originel mériterait d'être essayé comme thérapeutique.

Certains lecteurs seront sans doute surpris **qu'un unique processus, l'encrassage**, généralement limité aux neurones et aux astrocytes, puisse expliquer **autant de maladies différentes**. Ceci se comprend fort bien pourtant, si l'on admet que :

* **Les molécules encrassantes varient d'un sujet à l'autre**, car la manière de manger, les enzymes digestives et les protections de la muqueuse du grêle ne sont pas identiques.

* Une molécule A ira donc bloquer, dans l'environnement péricellulaire et dans les cellules **des rouages autres** que ceux bloqués par une molécule B. A et B induiront des pathologies différentes.

PATHOLOGIE D'ENCRASSAGE ET MALADIES MÉTABOLIQUES

« La. nutrimédecine est un message optimiste et généreux, soutenu par la qualité des résultats obtenus. »

Professeur Michel MASSOL.

« Primum non nocere » (d'abord ne pas nuire).

Vieille devise des médecins.

Diabète sucré de la maturité, hypoglycémie, spasmophilie, hypercholestérolémie sont des perturbations métaboliques fréquentes et sont souvent favorablement influencées par une alimentation bien choisi.

A. DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2 (DS2)

Définition

Le diagnostic de DS2 est affirmé :

* Soit par une glycémie à jeun égale ou supérieure à 1,26 g, constatée à deux reprises. Le chiffre classique de 1,40 g n'est plus admis dans les critères récents (WAREHAM et O'RAHILLY 1998).

* Soit par une glycémie mesurée deux heures après la prise orale de 75 g de glucose, égale ou supérieure à 2 g.

Notions générales

Le DS2 qui n'est pas auto-immun, s'oppose au DS1 auto-immun. Le terme DS2 doit être employé à la place des anciennes dénominations qui sont critiquables :

* Diabète gras, car le **surpoids** n'est pas constant et manque 20 fois sur 100.

* Diabète **non insulino-dépendant**, car l'insulino-dépendance peut survenir au cours de l'évolution.

* Diabète sucré de la **maturité**, valable autrefois mais plus aujourd'hui, car la maladie atteint un **nombre croissant d'enfants et d'adolescents** dans les pays occidentaux (FAGOT-CAMPAGNA et coll. 2001), sans doute en raison de la progression de l'obésité et de l'inactivité physique.

Le DS2 est **fort répandu**, frappant au moins 3 % des Français. Sa fréquence est en progression constante dans les pays industrialisés (MARX 2002). Il a la réputation d'être moins grave que le diabète juvénile, car il n'entraîne guère d'accidents spectaculaires tels qu'un coma acidocétosique ou une hypoglycémie sévère. En réalité, le DS2 est **très dangereux à moyen et à long terme, car il agresse les gros et les petits vaisseaux** (FEENER et KING 1997), pouvant provoquer des troubles multiples : insuffisance rénale, rétinopathie, neuropathie, insuffisance coronarienne, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral.

Le DS2 est une maladie polyfactorielle. La concordance chez les jumeaux monozygotes est de 70 %. Les **facteurs génétiques** sont donc importants et les gènes HLA n'en font pas partie. Les **facteurs de l'environnement** sont aussi présents et l'on connaît depuis longtemps le rôle favorisant de l'obésité et du manque d'activité physique.

Le DS2 est **considéré comme incurable**. Les traitements actuels ont pour seule ambition de diminuer son intensité et de retarder l'apparition des complications vasculaires.

Les deux phénomènes majeurs

Le DS2 est caractérisé par l'association de deux phénomènes (GIRARD 1994):

1) **Une diminution de la sécrétion d'insuline** qui présente de surcroît des anomalies au niveau de la pulsatilité, de la cinétique et de la qualité (GUILLAUSSEAU 1994). Les cellules *b* sont parfois en quantité normale, plus souvent légèrement diminuées en nombre. Cette perte modérée ne suffit pas à expliquer le déficit en insuline.

2) **Une résistance à l'insuline** des cellules cibles, essentiellement cellules des muscles striés (myocytes) et du tissu adipeux (adipocytes). Le glucose est moins bien capté et moins bien métabolisé.

On parle parfois d'un troisième processus : l'augmentation de la production de glucose par le foie après la digestion. Celle-ci résulte d'une néoglucogénèse exagérée par transformation d'acides gras en glucose, en cas d'obésité ou de manque d'exercice physique. Mais ce troisième trouble traduit surtout la résistance des cellules du foie à l'insuline et ne mérite pas d'être individualisé.

On ignore si la diminution de l'insulinosécrétion précède l'insulino-résistance ou si c'est l'inverse. On sait que l'hyperglycémie chronique aggrave le dysfonctionnement des cellules *b* et la résistance périphérique à l'insuline. C'est l'effet toxique du glucose. Quant à la cause première des troubles, elle n'est pas connue. Les différentes hypothèses possibles ont été remarquablement discutées par DELARUE (1991).

Traitement

Le traitement du DS2 n'a guère progressé depuis 50 ans. Il fait appel à l'augmentation de l'activité physique, à la diététique et à certains médicaments.

Exercice physique

Il est préconisé, car on sait depuis longtemps que **la sédentarité et l'obésité**, non seulement favorisent la survenue d'un DS2, mais constituent de surcroît des facteurs aggravants.

Diététique

La diététique classique du DS2 est exposée dans plusieurs articles (MOULIN 1989) (LEAN 1995) (JEAMBRUN 1996). Les régimes alimentaires proposés par les spécialistes du diabète ont différé selon les époques, ce qui prouve **qu'on n'a pas encore trouvé le mode de nutrition idéal**. Actuellement, les principes majeurs sont les suivants :

1) Une restriction calorique modérée : 500 à 1 000 calories au-dessous de la ration habituelle.

2) La recherche d'un équilibre se situant à 55 % de glucides, 30 % de lipides et 15 % de protéines.

3) La notion de sucres d'absorption rapide ou lente a été remplacée par la notion d'index glycémique, c'est-à-dire la capacité d'un glucide à faire monter la glycémie. Il faut consommer des aliments à index glycémique bas, sauf en cas d'accident hypoglycémique.

4) Pour les lipides, le rapport acide gras polyinsaturés/acides gras saturés doit être supérieur à 0,8. Ceci dans le but de réduire la néoglucogénèse et l'hypercholestérolémie, d'augmenter la sensibilité à l'insuline.

5) On donne beaucoup de fibres solubles, de l'amidon résistant (bananes) et des légumineuses. Ceci afin de ralentir l'absorption intestinale des aliments et par suite diminuer l'hyperglycémie post prandiale, l'hyperinsulinisme réactionnel et le taux de cholestérol.

Médicaments

De bonnes revues générales sur ce sujet ont été rédigées par TAN et NELSON (1996), BRESSLER et JOHNSON (1997). Les médicaments appartiennent à **plusieurs familles** :

1) *Les sulfamides hypoglycémiantes*

Ils se fixent sur des récepteurs à la surface des cellules *b* qu'ils stimulent directement. Ils bloquent les canaux potassium/ATP, ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane et une ouverture des canaux de calcium, l'afflux intracellulaire de calcium activant la sécrétion d'insuline (HENQUIN 1993).

Les sulfamides hypoglycémiantes ont aussi des récepteurs sur des cellules autres que celles du pancréas. Ils semblent diminuer l'insulinorésistance au niveau des myocytes et des adipocytes (ZIMMERMAN 1997).

Ces médicaments ont l'inconvénient d'une efficacité variable selon les malades. En effet, l'ouverture des canaux potassium/ATP n'est pas la seule cause de l'hyperglycémie. Il en existe d'autres que ne corrigent pas les sulfamides. De plus ceux-ci exposent à des accidents parfois sévères d'hypoglycémie.

2) *Les biguanides*

Leurs propriétés ont été décrites par BROGARD et coll. (1996), BELL et HADDEN (1997) :

a) Ils abaissent l'insulinorésistance par deux voies :

* Augmentation de la captation cellulaire du glucose, par amélioration de la liaison entre l'insuline et ses récepteurs (figure 74), et probablement par un effet post récepteur.

* Augmentation de l'utilisation cellulaire du glucose.

b) Ils abaissent l'hyperglycémie par deux voies :

* Inhibition de la néoglucogénèse hépatique.

* Diminution de l'absorption intestinale du glucose.

Leur inconvénients sont d'être contre indiqués en cas d'insuffisance rénale et de comporter un risque d'acidose lactique.

3) *L'acarbose*

Il est bien étudié par ALLANNIC (1997) et LEOVITZ (1997). C'est un pseudo tétrasaccharide d'origine bactérienne, qui mobilise plusieurs alpha-glucosidases, enzymes de la bordure en brosse des entérocytes. Ces alphagluco-sidases ne sont dès lors plus disponibles pour scinder les oligosaccharides en monosaccharides absorbables. Ceci diminue l'absorption intestinale du glucose, ce qui abaisse l'hyperglycémie.

4) *Les thiazolidinediones*

Défendues par HENRY (1997), PETRIE et coll. (1997). Elles diminuaient la résistance à l'insuline par trois voies :

* Augmentation de la captation du glucose par les cellules.

* Augmentation des effets de l'insuline.

* Réduction de la néoglucogénèse hépatique (inconstamment).

5) *Les glitazones*

De découverte récente, elles diminuent l'insulinorésistance (GIN et coll. 2002).

6) *Les glinides*

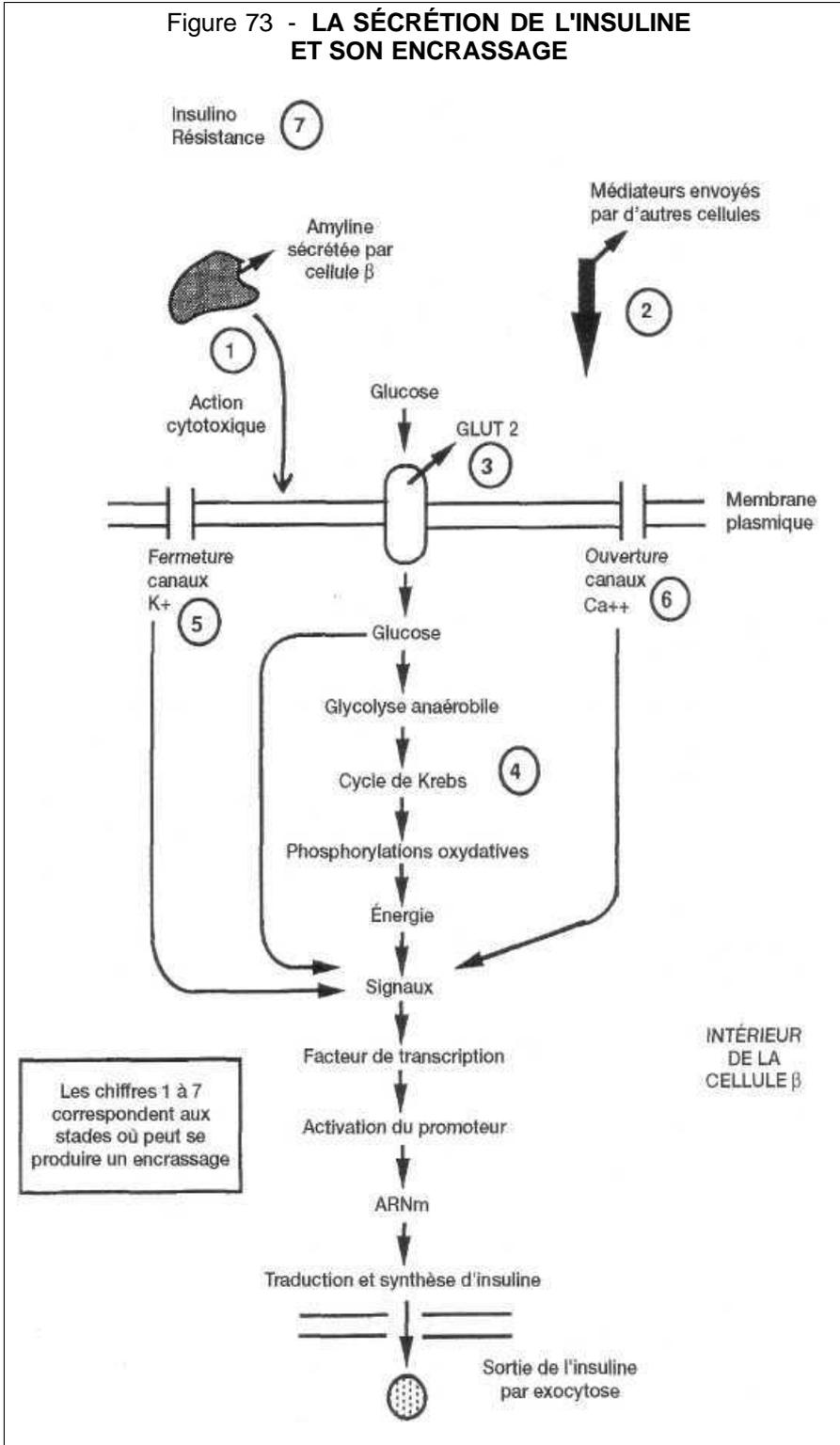
De découverte récente, ils stimulent de façon brève la sécrétion insulini-que des cellules *b* (GIN et coll. 2002).

Limites du traitement classique

Les thérapeutiques qui viennent d'être exposées ralentissent l'évolution du DS2 et retardent l'apparition des complications. Mais elles ne guérissent pas les patients. Tôt ou tard, le diabète devient résistant aux médicaments. On dit qu'il se décompense. Les cellules *b* sécrètent de moins en moins et le seul recours est alors **l'insulinothérapie**. Un autre problème est la survenue de **complications vasculaires** qui écourtent grandement l'espérance de vie.

À mon avis, l'inefficacité relative du traitement classique provient du fait qu'il s'attaque seulement aux étapes terminales du DS2 : insuffisance

Figure 73 - LA SÉCRÉTION DE L'INSULINE ET SON ENCRASSAGE



de la sécrétion insulinaire, résistance à l'insuline et leur conséquence l'hyperglycémie. Pour faire mieux, il faut combattre les véritables causes du DS2, c'est-à-dire les facteurs responsables du dysfonctionnement des cellules *b* et des cellules cibles de l'insuline.

Un traitement valable du DS2 ne peut être qu'étiologique. Il faut donc élucider les mécanismes physiopathologiques du DS2. Cette enquête sera développée dans les chapitres suivants.

Rôle de l'hyperglycémie et des protéines glyquées

Depuis quelques années, on a constaté **une corrélation évidente entre l'importance de l'hyperglycémie et la précocité et l'intensité des atteintes dégénératives vasculaires** (SKYLER 1996). On connaît aujourd'hui les raisons de cette corrélation.

1) La toxicité directe du glucose

Pour LARGER et MARRE (2001), les **cellules endothéliales** vasculaires captent un excès de glucose, en proportion avec l'importance de l'hyperglycémie. Ceci entraîne, à l'intérieur des cellules, une production exagérée de **radicaux libres**, lesquels activent anormalement plusieurs voies enzymatiques, ce qui aboutit à la fabrication de diverses molécules qui empêchent le fonctionnement normal des cellules endothéliales. Or, celles-ci ont un rôle essentiel dans la physiologie des artères et des artérioles.

2) La formation de protéines glyquées (on dit aussi glycosylées)

Le glucose, en quantité excessive dans le sang circulant, a tendance à s'accrocher à des protéines, sans l'aide d'enzymes, provoquant la formation de **protéines glyquées**. Celles-ci pénètrent dans les **parois vasculaires** et s'accumulent dans la **matrice extracellulaire** dont elles entravent le fonctionnement.

Surtout **elles se lient à des récepteurs membranaires** spécifiques nommés **RAGEs** (Receptors of Advanced Glycation End products), portés par les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, bref par toutes les cellules impliquées dans l'athérosclérose. Cette liaison a deux conséquences :

* Production de **radicaux libres**.

* Activation de la NADPH oxydase, ce qui induit une **réaction inflammatoire** (WAUTIER 2002).

La toxicité du glucose et les protéines glyquées altèrent les diverses parois vasculaires et surtout l'endothélium (NITENBERG 2002). Il s'ensuit un **vieillessement accéléré des artères et des artérioles**, qui débouche sur les complications vasculaires du DS2.

Plus la quantité de protéines glyquées est élevée et plus le danger de complications vasculaires augmente (KLEIN et coll. 1996). C'est pourquoi **le dosage de l'hémoglobine glycosylée** est devenu le meilleur examen pour suivre l'évolution d'un DS2 (TAYLOR et KERR 1996). L'hémoglobine glycosylée est de l'hémoglobine A qui, au cours de la vie de l'hématie, a fixé progressivement du glucose. Ce processus est physiologique, mais normalement lent. Le pourcentage d'hémoglobine glyquée ne doit pas excéder 6 %.

Dans le DS2, la fixation de glucose s'accélère et la proportion d'hémoglobine glycosylée augmente nettement. **Au-dessus de 8 %, le risque vasculaire devient majeur.** L'hémoglobine glycosylée est instructive, en raison de sa stabilité beaucoup plus grande que celle de la glycémie à jeun, souvent variable d'un jour à l'autre.

La liaison entre le taux de la glycémie et l'importance du risque vasculaire, par l'intermédiaire des protéines glyquées, a une conséquence pratique. **Mieux on maîtrise la glycémie et mieux on protège le diabétique contre les complications vasculaires.** Cette notion a été amplement confirmée par de nombreuses enquêtes dont les résultats ont été synthétisés par GUILLAUSSEAU (1996), SKYLER (1996), GASTER et HIRCH (1998).

Mécanisme de la sécrétion de l'insuline

L'insuline est produite par les cellules *b* des îlots de Langerhans du pancréas. Elle constitue la seule hormone hypoglycémiante, alors qu'il existe plusieurs hormones hyperglycémiantes : glucagon, leptine, épinéphrine, cortisol, hormone de croissance.

La sécrétion d'insuline par les cellules *b* est régulée par deux variétés de substances sécrétagogues (JONES et PERSAUD 1998) :

1) La concentration sanguine de certains nutriments, essentiellement glucose, accessoirement certains acides gras et certains acides aminés. Ces agents agissent en pénétrant à l'intérieur des cellules *b* où ils induisent la sécrétion de l'insuline.

2) Certains messagers non nutriments, hormones ou neurotransmetteurs, qui se lient spécifiquement à des récepteurs sur la membrane des cellules *b*, le message étant répercuté par des protéines liées à la GTP à l'intérieur des cellules. Ces agents peuvent modifier nettement la sécrétion d'insuline. Citons parmi eux le GIP (gastric inhibitory polypeptide) et le GLP-1 (glucagon like polypeptide 1), tous deux sécrétés par les cellules endocrines de l'intestin (THORENS 1995).

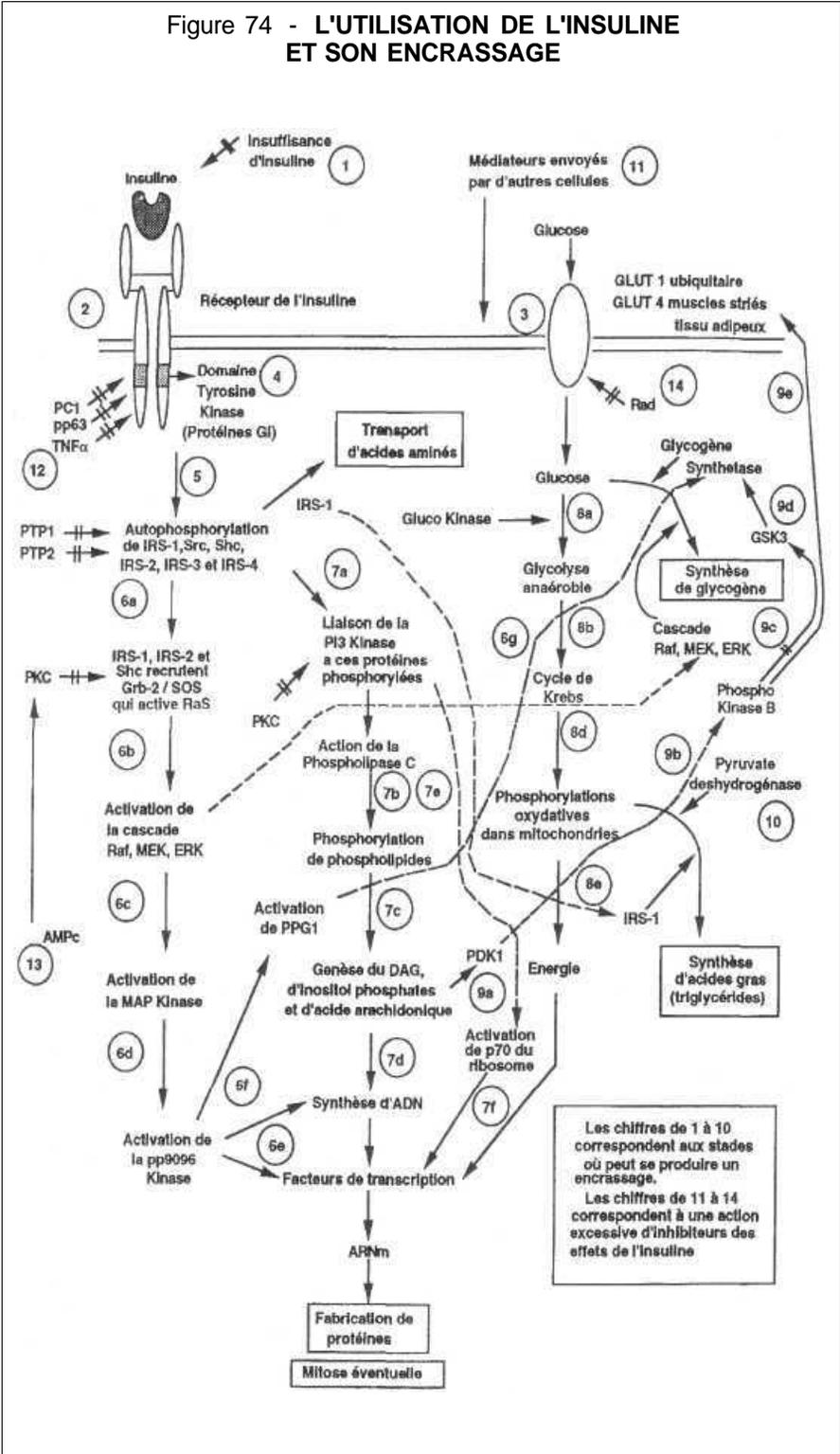
Parmi les produits sécrétagogues, le glucose est de loin le plus important. Il induit la sécrétion d'insuline, à la suite du déroulement correct de plusieurs étapes (figure 73) :

* **La captation du glucose sanguin par la cellule *b*.** Ici intervient le transporteur **GLUT 2** qui fait franchir au glucose la membrane plasmatique de la cellule *b* (BASTARD et coll. 1998). GLUT 2 est un palpeur sensible aux taux de glucose sanguin.

* **Un métabolisme normal du glucose,** passant par la glycolyse anaérobie dans le cytoplasme, le cycle de Krebs et les phosphorylations oxydatives dans les mitochondries, aboutissant à la production d'ATP, donc d'énergie. La **glucokinase** est ici l'enzyme clef, car elle est sensible au taux de glucose (LANGIN 2001). Selon le cas, elle transforme le glucose en glucose 6 phosphate, premier stade de la glycolyse anaérobie, ou elle laisse le glucose intact dans le cytoplasme. Elle guide le destin du glucose, en l'orientant, soit vers la production d'énergie, soit vers le déclenchement de signaux induisant la sécrétion d'insuline.

* Une augmentation de la concentration de l'AMP cyclique, de

Figure 74 - L'UTILISATION DE L'INSULINE ET SON ENCRASSEMENT



l'inositol triphosphate (IP3), du diacylglycérol, de l'acide arachidonique et de l'acide phosphatidique.

* **La fermeture des canaux K^+ (potassium)** au niveau de la membrane plasmique, favorisée par l'ATP et contrariée par l'ADP, ainsi que par le phospholipide membranaire PIP2, qui diminue fortement la sensibilité des canaux K^+ à l'ATP (ASHCROFT 1998). La fermeture des canaux K^+ a pour corollaire **l'ouverture des canaux Ca^{++} (calcium)**. L'entrée en grande quantité d'ions calcium dans la cellule *b* amplifie les signaux émis par le glucose.

* La mise en œuvre d'une cascade : Signaux \implies Facteurs de transcription \implies Activation du promoteur de l'insuline \implies Transcription du gène de structure en ARN messenger \implies Traduction et synthèse de l'hormone ne passant pas par les stades de préinsuline, proinsuline et insuline.

* La sortie de l'insuline hors de la cellule par exocytose.

La sécrétion d'insuline est aussi modifiée par certains facteurs :

1) **L'insulinorésistance** dont on sait qu'elle a une action excitatrice, du moins au début du DS2, sur la sécrétion d'insuline.

2) **Les dépôts de substance amyloïde dans le pancréas**, observés chez 80 % des DS2 contre seulement 0 à 7 % des témoins. Le constituant majeur de ces dépôts est l'amyline, un peptide de 37 acides aminés (GUIOT et RAHIER 1993) (CASTILLO et coll. 1995). La production d'amyline précède l'apparition du diabète sucré et peut donc contribuer à son développement. On soupçonne l'amyline de faciliter la destruction de certaines cellules *b*, d'empêcher la sécrétion d'insuline et de masquer les signaux induits par le glucose.

Il convient donc d'inclure ces deux facteurs dans la figure 73.

Mécanisme de l'utilisation de l'insuline

L'insuline exerce ses effets sur des **cellules cibles**, principalement celles des **muscles striés** ou myocytes qui consomment 80 % du glucose de l'organisme, celles du **tissu adipeux** ou adipocytes et celles du **foie** ou hépatocytes.

L'action efficace de l'insuline nécessite le déroulement correct de **plusieurs étapes** (figure 74) :

* **La captation du glucose** par la cellule cible, grâce à l'action des transporteurs de la famille GLUT, essentiellement GLUT 1 et GLUT 4 (BASTARD et coll. 1998). Ce processus peut être entravé par un **excès de protéine Rad**, codée par le gène Ras.

* **La fixation de l'insuline sur son récepteur**, exprimé sur la membrane de la cellule cible.

* L'émission de signaux par la **tyrosine kinase** associée à ce récepteur.

* La mise en œuvre de quatre voies différentes de **phosphorylation/déphosphorylation**.

* La mobilisation de **facteurs de transcription** débouchant sur la production d'ARNm.

* Selon l'action prédominante de la glucokinase ou de la glycogène synthétase, le glucose sera orienté vers le catabolisme avec production d'énergie ou vers la production de glycogène, forme de stockage.

* La synthèse de triglycérides et la synthèse de glycogène correspondent aux effets métaboliques de l'insuline.

* **L'enchevêtrement complexe des signaux et des cascades enzymatiques** dans une cellule cible de l'insuline est présenté sur la figure 74.

L'utilisation de l'insuline est aussi modifiée par certains facteurs :

- 1) Une insuffisance quantitative et/ou qualitative de l'insuline.
- 2) L'action sur la cellule cible de médiateurs envoyés par d'autres cellules.

Il convient donc d'inclure ces deux facteurs dans la figure 74.

Réflexions sur la pathogénie du DS2

Le DS2 peut parfaitement s'expliquer par un encrassement :

* **D'une part par des circuits de sécrétion de l'insuline**, représentés sur la figure 73. Les chiffres 3, 4, 5, 6 et 8 indiquent les structures ou les réactions qui pourraient être affectées à l'intérieur des cellules *b*.

* **D'autre part des circuits d'utilisation de l'insuline**, représentés sur la figure 74. Les chiffres de 2 à 10 indiquent les structures et les réactions qui pourraient être atteintes à l'intérieur des cellules cibles (myocytes, adipocytes, hépatocytes). Le blocage partiel ou complet de certaines cascades enzymatiques peut déséquilibrer le fonctionnement des cellules, avec hyperactivité d'autres cascades et parfois production trop importante d'inhibiteurs de l'insuline, suggérée par les chiffres 12 à 14.

* **Enfin accessoirement de diverses cellules influençant à distance le comportement des cellules *b* et des cellules cibles.** Les chiffres 1, 2, 7 sur la figure 74, les chiffres 1,2,7 sur la figure 73, les chiffres 1 et 11 sur la figure 74 correspondent à ce processus.

Plusieurs des rouages mentionnés, sur les figures 73 et 74 sont probablement touchés. J'ignore à quels niveaux se situe l'encrassement et il faudra sans doute des dizaines d'années et bien des progrès scientifiques pour en savoir davantage sur ce point. Il est à prévoir à mon avis que **les rouages atteints varient d'un patient à un autre.**

Dans la diminution de la sécrétion insulinaire, LANGIN (2001) a accusé un excès de protéine non couplante, freinant la phosphorylation oxydative, ce qui correspond à l'étape 4 de la figure 74. Dans la résistance à l'insuline, LE MARCHAND-BRUTEL et coll. (2002) évoquent des anomalies au niveau des étapes 2, 3, 5 et 7a. Mais bien d'autres situations sont sans doute possibles.

Les conséquences de **l'encrassement des cellules *b* et des cellules cibles** par des molécules exogènes provenant d'un intestin grêle trop perméable sont un fonctionnement insuffisant et dysharmonieux de ces cellules, entraînant au bout du compte **un déficit de la sécrétion d'insuline et une résistance à l'insuline.**

Ces deux phénomènes sont d'ailleurs intriqués :

- 1) La résistance à l'insuline suscite dans un premier temps une réponse pancréatique avec augmentation de la fabrication d'insuline. Mais les cellules *b* encrassées et surmenées ne peuvent maintenir indéfiniment un excès

d'activité et, dans un second temps, on observe au contraire une baisse de la synthèse d'insuline.

Les sulfamides hypoglycémisants stimulent les cellules *b* et les forcent à sécréter davantage d'insuline. Le danger est le surmenage des cellules *b* qui peuvent mourir d'épuisement. Le nombre de cellules *b* diminue alors de plus en plus vite, l'insulinosécrétion s'effondre et le DS2 devient insulino-dépendant. Le problème est analogue à celui des chevaux traînant une charrette trop lourdement chargée. Si on fouette l'attelage, celui-ci va tirer pendant quelque temps le véhicule, puis les bêtes mourront de fatigue. Il est beaucoup plus logique d'alléger le chargement. Nous verrons plus loin comment.

2) Le manque d'insuline entraîne des insuffisances dans l'utilisation du glucose par les cellules cibles, ce qui aggrave l'encrassement de celles-ci, donc la résistance à l'insuline.

3) Enfin l'excès de glucose dans le sang exerce un effet toxique, aussi bien sur les cellules *b* (POITOUT et ROBERTSON 1996) que sur les cellules cibles (SCHLIENGER et coll. 1993).

Ma conception sur le mécanisme du développement du DS2 est présentée sur la figure 75. Cette figure a été constituée en tenant compte, non seulement de la chaîne principale d'événements qui conduit à l'alimentation moderne à l'hyperglycémie et à ses complications, mais aussi des principaux facteurs favorisants, génétiques et acquis.

Si cette hypothèse est valable, elle débouche sur une conséquence pratique essentielle. Si l'alimentation moderne est la cause première du DS2, son remplacement par **un mode nutritionnel bien choisi doit être le meilleur traitement du DS2.**

Si l'on compare mon régime et le régime classiquement recommandé aux diabétiques, on observe qu'ils ont certains caractères en commun :

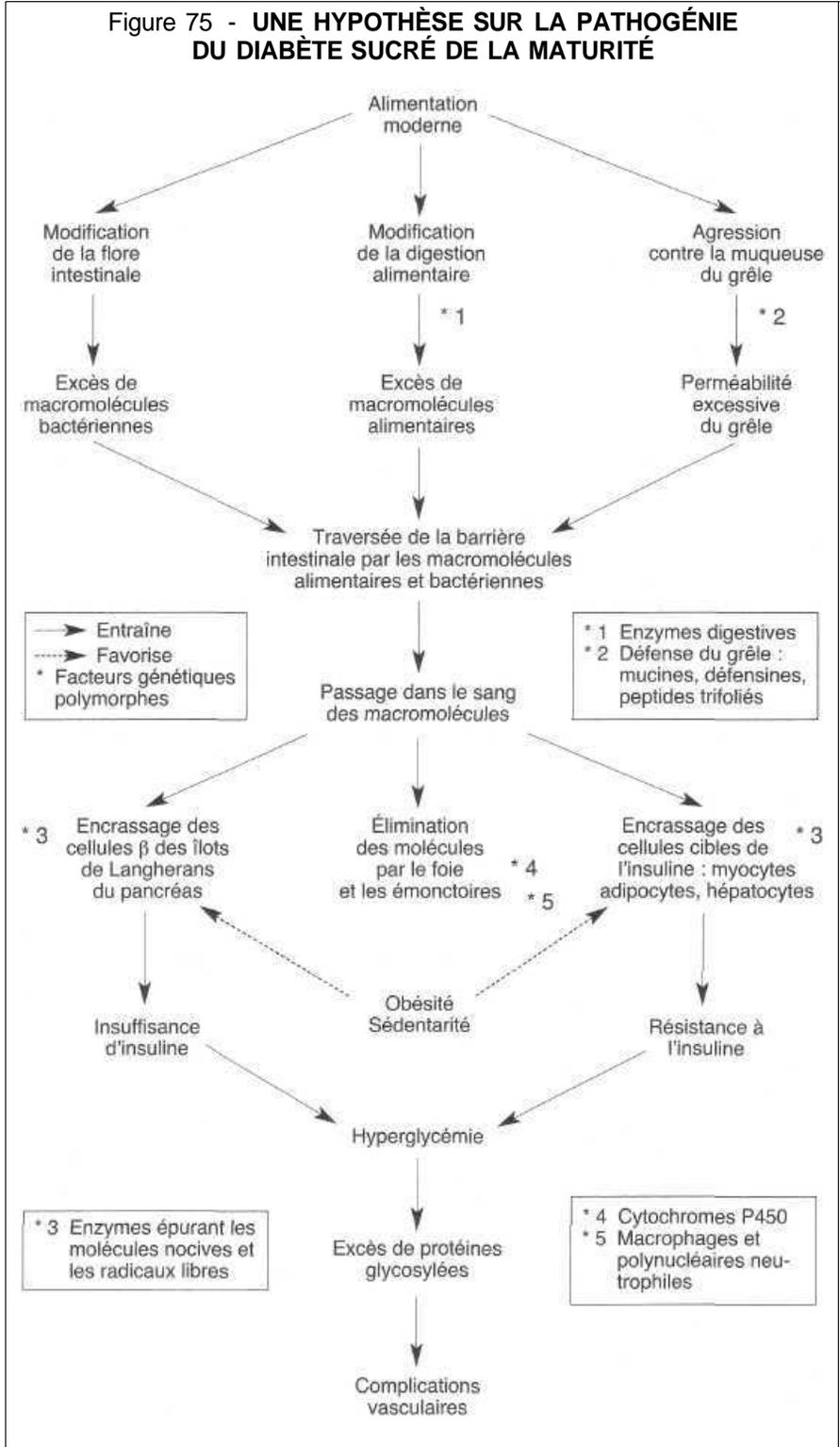
- * Quantité suffisante de glucides et rareté des sucres raffinés.
- * Pauvreté en lipides et surtout en acides gras saturés.
- * Richesse en fibres.

Mais ma méthode a des **visées plus ambitieuses** que ces simples modifications, qui ne sont jamais parvenues à guérir un DS2. Il s'agit avant tout d'écarter les aliments que les enzymes humaines sont incapables de métaboliser, donc de **conserver uniquement les substances auxquelles nos enzymes sont adaptées.**

Par exemple, on ne recherchera pas une diminution quantitative banale des lipides. **On écartera les acides gras trans** hors de portée de nos enzymes au profit des acides gras cis auxquelles elles sont adaptées. **On écartera les acides gras saturés cuits** en conservant les crus pour les mêmes raisons. **On augmentera les apports d'acides gras polyinsaturés crus** trop souvent insuffisants dans l'alimentation moderne et fort utiles à nos métabolismes. Il n'est pas surprenant que SALMERON et coll. (2001), qui ont suivi l'évolution de plus de 84 000 femmes adultes pendant 14 ans, aient constaté que le risque de DS2 :

- * Est accru par l'augmentation des prises d'acides gras trans.
- * Est diminué par l'augmentation des prises d'acides gras polyinsaturés.

Figure 75 - UNE HYPOTHÈSE SUR LA PATHOGÉNIE DU DIABÈTE SUCRÉ DE LA MATURITÉ



La diététique de type ancestral a pour but de normaliser le contenu alimentaire et bactérien de l'intestin grêle, tout en régénérant les entérocytes, afin que la muqueuse retrouve son étanchéité. Ceci doit permettre **d'arrêter le flux de molécules nocives** venues de la lumière digestive et ensemençant les cellules *b*, les myocytes, les adipocytes et les hépatocytes. Dès lors l'organisme humain doit être capable d'épurer progressivement de leurs déchets exogènes les quatre variétés de cellules que je viens de citer. Ce **désencrassage** peut aboutir, si le raisonnement est bon, à la guérison du DS2.

Il est essentiel de procéder au changement nutritionnel le plus précocement possible, tant que les cellules *b* sont encore en nombre suffisant. Quand trop de cellules *b* sont détruites, au mieux la glycémie diminuera en restant plus élevée que la normale, au pis on ne pourra éviter le recours à l'insuline.

Résultats pratiques

Le régime hypotoxique a été mis en œuvre chez **25 malades** atteints de DS2, dont les caractères étaient les suivants :

- * 13 étaient de sexe masculin et 12 de sexe féminin.
- * Leur âge au moment de la consultation variait entre 32 et 71 ans, avec une moyenne à 61 ans.
- * L'ancienneté du DS2 variait entre 1 et 33 ans, avec une moyenne à 12 ans.
- * La glycémie à jeun, dont la valeur n'est pas toujours stable, oscillait entre 1,40 gramme et 3,50 grammes selon les patients.
- * Le pourcentage d'hémoglobine glycosylée se situait entre 6,7 et 9,3 % selon les patients.
- * Des complications vasculaires étaient déjà survenues chez 8 des malades.
- * Tous les sujets testés prenaient un ou plusieurs médicaments, de type sulfamide hypoglycémiant, biguanide ou acarbose. Aucun n'était encore arrivé au stage d'insulinodépendance.

Si l'on prend comme critères de succès une glycémie à jeun égale ou inférieure à 1 gramme et un pourcentage d'hémoglobine glycosylée égal ou inférieur à 6 %, on constate que le changement nutritionnel :

* **A nettement amélioré 5 patients**, pour lesquels la glycémie reste supérieure à 1 gramme, les chiffres précis variant entre 1,20 g à 1,70 g. La glycémie a cependant été abaissée de 35 % à 55 % selon les cas, par rapport à son taux avant le changement nutritionnel. Quant à la proportion d'hémoglobine glyquée, elle est tombée au-dessous de 8 %, atténuant le risque vasculaire.

* **A mis en rémission complète les 20 autres patients**, qui ont arrêté toute consommation médicamenteuse. Le recul va de 6 mois pour le cas le plus récent à 6 ans pour le cas le plus ancien.

La diététique entraîne généralement pendant les premiers mois un amaigrissement plus ou moins important, puis le poids se stabilise. Toutefois l'action du changement nutritionnel sur le DS2 ne peut s'expliquer par la correction d'une obésité. Ainsi l'un des malades, qui pesait au départ 110 kilos pour une taille de 175 centimètres, était encore à 108 kilos après

trois mois de régime. Pourtant sa glycémie à jeun était passée de 2,50 g à 0,98 g. Ceci n'est pas surprenant, car :

* Certains individus atteints de DS2 n'ont aucun surpoids.

* Une perte massive de poids chez un obèse améliore un DS2, mais ne la guérit pas (GUICHARD-RODE et coll. 1997).

Le régime hypotoxique exerce ses effets favorables en quelques semaines. Le bénéfique se maintient à moyen terme. Le retour à l'alimentation moderne est suivi d'une rechute du DS2 en quelques semaines. **Aucune complication vasculaire nouvelle n'a été observée** chez les 25 personnes testées, ce qui est logique sachant que ce type de complication est lié à l'hyperglycémie.

Le devenir des atteintes dégénératives vasculaires déjà installées est variable.

* Une insuffisance coronarienne et une artérite des membres inférieurs peuvent régresser, en totalité ou en partie, car le régime originel est capable de décrasser les vaisseaux et de faire disparaître les lésions considérées classiquement comme irrémédiables.

* Une atteinte rénale peut être arrêtée dans son évolution, mais les glomérules déjà détruits ne peuvent être ressuscités.

* Une neuropathie est difficile à renverser, car les axones et les vasa nervorum sont des structures fragiles, irrécupérables si elles ont été brisées.

* Une rétinopathie est encore plus ennuyeuse, car les photorécepteurs disparus ne seront jamais remplacés.

L'impossibilité d'obtenir une rémission complète chez une minorité de DS2 peut s'expliquer au moins de deux manières :

* Un intestin grêle non totalement récupérable, avec persistance de molécules alimentaires et bactériennes dangereuses, avec persistance d'une perméabilité exagérée de la muqueuse.

* Surtout un pancréas non totalement récupérable, parce que trop de cellules *b* sont mortes ou définitivement épuisées.

C'est dire l'importance d'attaquer le régime alimentaire le plus précocement possible, avant qu'aient été commis des dégâts irréversibles conduisant à l'insulinodépendance.

Le DS2 constitue à l'évidence une des plus belles réussites de ma méthode (SEIGNALET 1999). Je rapporte ici deux cas illustrant ces succès :

Observation DS2 1

Mme N..., âgée de 49 ans, vient me consulter en mai 1995 pour plusieurs problèmes de santé :

* Une insuffisance thyroïdienne due à une atrophie de la glande thyroïde, sans maladie de Hashimoto.

* Des migraines vraies fréquentes et intenses, avec parfois des poussées d'œdème cérébral suivies de confusion et d'amnésie.

* Des poussées d'urticaire étendu, avec parfois œdème de Quincke.

* Une colite avec constipation.

* Une spasmophilie.

* Un surpoids : 88 kilos pour 165 centimètres.

* Une fatigue chronique.

* Un **DS2** connu depuis 1988, avec une glycémie à jeun s'établissant en moyenne à 1,80 gramme. Ce DS2 est traité par gliclazide (sulfamide hypoglycémiant), 2 comprimés par jour et metformine (biguanide) 3 comprimés par jour.

La **diététique** correctement appliquée entraîne des **résultats spectaculaires**. En dehors de l'insuffisance thyroïdienne incurable, mais bien compensée par 125 mg quotidiens de lévothyroxine, tous les autres troubles s'améliorent. Les migraines se raréfient nettement, l'urticaire et l'œdème de Quincke disparaissent, la colite est en rémission, la spasmophilie s'atténue, le poids diminue de 8 kilos et la fatigue est bien moindre.

Surtout le **DS2 est supprimé**. La glycémie à jeun oscille entre 0,94 gramme et 1 gramme. Les médicaments ont été supprimés.

La suite sera moins heureuse. La malade qui fume 25 cigarettes par jour essaie d'interrompre le tabac. Le sevrage est mal toléré et entraîne une hypersomnie avec 18 heures de sommeil par jour. La patiente perturbée fait alors de nombreuses entorses au régime alimentaire. Plusieurs symptômes réapparaissent. La glycémie remonte à 1,58 gramme et il faut avoir à nouveau recours à 3 comprimés de metformine.

Commentaires

1) Les effets bénéfiques du changement nutritionnel sur les migraines ont été déjà mentionnés. L'action sur l'urticaire, l'œdème de Quincke, la colite, la spasmophilie, le surpoids et la fatigue sera expliquée plus loin.

2) Le régime ancestral ne fait pas disparaître le danger de DS2. Il met la malade en **rémission**. **Si la diététique est abandonnée ou trop mal suivie, le DS2 revient**. Cette situation a déjà été constatée dans d'autres affections traitées par la même méthode.

Observation DS2 8

M. J..., âgé de 53 ans, se présente à mon cabinet en mars 1997. Il souffre de plusieurs maux :

* Une colite avec transit intestinal normal.

* Un psoriasis peu étendu, localisé aux mains, à un coude, à un genou et à une cheville.

* Une obésité, avec un poids de 110 kilos pour une taille de 175 cm. Pourtant ce sujet n'est pas excessivement sédentaire. Il pratique avec assiduité le VTT chaque week-end.

* Une tension artérielle un peu élevée.

* Un cholestérol un peu fort.

* Un **DS2** qui s'est révélé deux ans auparavant par un appétit excessif, une soif trop forte, des urines trop abondantes et un amaigrissement. Depuis cette époque, la glycémie à jeun se place autour de 2,50 grammes. Le traitement consiste en deux comprimés quotidiens de glibenclamide (sulfamide hypoglycémiant).

Le **régime** de type originel est appliqué, avec des entorses trop fréquentes. Il va néanmoins être couronné de **succès**. Six mois plus tard, la colite a disparu, le psoriasis également (événement jamais observé auparavant), le poids a diminué de 4 kilos, la tension artérielle s'est normalisée, le

cholestérol n'a pas été dosé. **Le DS2 s'est progressivement amélioré.** La glycémie est descendue à 0,98 gramme. Le sulfamide hypoglycémiant a d'abord été diminué, puis arrêté.

Commentaires

1) **L'association de plusieurs pathologies d'encrassement et d'élimination** est assez fréquente au-delà de la cinquantaine.

2) La normalisation du DS2 ne peut être expliquée par la réduction de l'obésité. Le patient pèse encore 106 kilos après six mois de régime hypotoxique.

3) Les complications vasculaires du DS2 abrègent d'environ 50 % l'espérance de vie des malades. Or ces complications relèvent presque entièrement de l'hyperglycémie. **En ramenant la glycémie à la normale, on rend au diabétique son espérance de vie.**

Conclusion

Plusieurs notions importantes se dégagent de cette étude :

1) **Le DS2 n'est pas incompréhensible.** La théorie de l'encrassement des cellules *b* et des cellules cibles de l'insuline par des molécules exogènes venues de l'intestin propose un mécanisme logique. Surtout elle désigne une cause première : l'alimentation moderne.

2) **Le DS2 n'est pas incurable.** Un régime alimentaire, écartant les aliments auxquels les enzymes humaines ne sont pas adaptées, est capable de le guérir dans la grande majorité des cas, à condition d'être mis en œuvre assez tôt.

3) La normalisation de la glycémie et de la proportion d'hémoglobine glycosylée ont pour corollaire la suppression du risque de complications vasculaires. **Un diabétique traité avant l'apparition de ces complications récupère donc entièrement son espérance de vie.**

B. AUTRES TROUBLES MÉTABOLIQUES

1. Hypoglycémie

Le taux de glucose sanguin, chez un sujet normal à jeun, varie entre 0,70 g et 1,10 g. On parle d'hypoglycémie quand ce taux descend **au-dessous de 0,55 g.**

Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie comprennent des **signes généraux** et des **signes neurologiques, car le cerveau tire 90 % de son énergie du glucose.** Les neurones captent directement le glucose, grâce aux transporteurs GLUT3, et reçoivent aussi du glucose fourni par les astrocytes sous forme de lactate (HERBEL et BOYEL 2000). **Le cerveau exprime sa souffrance en cas de manque** (BOLLI et FANELLI 1999). Les symptômes les plus fréquents sont les suivants (VIRALLY et GUILLAUSSEAU 1999) (CRYER 1999) :

- * Sueurs.
- * Tremblements.
- * Fatigue.
- * Fringale.
- * Soif.

- * Nervosisme.
- * Accélération du rythme cardiaque.
- * Palpitations.
- * Difficultés de concentration.
- * Difficultés d'élocution.
- * Vertiges.
- * Brouillard visuel.
- * Confusion.
- * Malaise.

L'hypoglycémie peut être **secondaire** à certaines maladies ou à la prise de certains médicaments (SLAMA 1998). Elle peut être **fonctionnelle**, survenant chez un sujet en bonne santé par ailleurs, trois à quatre heures après les repas. C'est de cette dernière forme, jamais grave, mais parfois fort gênante pour l'intéressé, que je parlerai ici.

La consommation de glucides au cours d'un repas est suivie de l'absorption intestinale du glucose et d'une élévation de la glycémie. Celle-ci provoque une sécrétion d'insuline par les cellules *b* du pancréas, qui va ramener la glycémie vers la normale. Chez certains individus, **cette réponse insulinoïque est exagérée**, trop intense et/ou trop prolongée. Elle dépasse son but et entraîne une hypoglycémie.

Pour prévenir ou traiter les accidents, il est habituel d'administrer du sucre au patient, peu avant (prévention) ou peu après (traitement) l'apparition des symptômes. Cette technique est utile, mais elle ne s'attaque qu'aux conséquences de l'hypoglycémie et non à ses causes.

Il me paraît plausible que l'hypoglycémie soit due à **l'encrassement de deux variétés de cellules, ce qui les fait fonctionner de travers** (troisième éventualité du tableau XXI) :

- * **Cellules *b*** des îlots de Langerhans du pancréas, qui répondent de façon dysharmonieuse à l'hyperglycémie qui suit les repas.
- * **Hépatocytes** qui ne fabriquent plus et/ou ne libèrent plus de façon correcte le glucose, produit à partir des acides gras et de certains acides aminés présents dans le foie.

Il n'est donc pas surprenant que **le régime alimentaire hypotoxique s'avère souvent salvateur** dans l'hypoglycémie. Mis en œuvre chez **16 patients**, il s'est traduit par 2 échecs, 1 amélioration et 13 succès complets.

2. Hypercholestérolémie

On dispose aujourd'hui de **médicaments** parfaitement capables de diminuer fortement le cholestérol et surtout les LDL nocives. Au premier rang viennent les **statines** (FARNIER 2002). Ces médicaments ont cependant, chez certains individus, des effets indésirables.

S'il est habituel de conseiller un régime pauvre en graisses aux malades, il est admis que la diététique a peu d'influence sur l'hypercholestérolémie. **Les restrictions les plus draconiennes font seulement baisser le taux de cholestérol de 10 %.**

Le régime hypotoxique se révèle beaucoup plus efficace. J'ai pu constater qu'il **diminue en moyenne le cholestérol de 35 %**. Ce phéno-

mène est observé presque constamment chez les normocholestérolémiques (51 cas) comme chez les hypercholestérolémiques (70 cas). C'est dire que le changement nutritionnel :

- * Peut suffire comme traitement des hypercholestérolémies modérées.

- * Est un adjuvant utile des médicaments dans les hypercholestérolémies graves.

L'échec des régimes restrictifs en lipides et en calories contrastant avec le bénéfice obtenu avec le régime originel, démontre que l'hypercholestérolémie n'est pas seulement un excès de consommation de graisses chez des sujets ayant une prédisposition génétique à accumuler le cholestérol. Il doit y avoir un **encrassement** des réactions enzymatiques dans certaines cellules, puisque le décrassement mis en œuvre par le changement nutritionnel parvient à abaisser nettement le taux de cholestérol sanguin.

La nutrition de type ancestral agit sans doute par deux voies :

- * Elle diminue les apports en graisses saturées.

- * Elle fait entrer le cholestérol sanguin dans les cellules qui vont l'utiliser pour la synthèse de nombreuses substances : acides biliaires, hormones stéroïdes.

3. Spasmophilie

La spasmophilie est une **affection répandue, fort pénible** pour les malades dans ses formes sévères et trop souvent traitée par le mépris. Tout comme la fibromyalgie avec laquelle elle chevauche parfois, elle se signale par des troubles fonctionnels contrastant avec un examen clinique subnormal. Il existe une **hyperexcitabilité neuromusculaire** (STOCK 1998) dont les signes les plus fréquents sont l'anxiété, l'asthénie, des manifestations dépressives, les lipothymies, les paresthésies, les faux vertiges, les bourdonnements d'oreilles, la vue brouillée, les « serrements de gorge », les « serrements d'estomac » et les phobies, souvent claustrophobie et/ou agoraphobie. On observe souvent des clonies palpébrales (contractions rapides des paupières) et des fasciculations musculaires (contractions involontaires de certains faisceaux musculaires), alors que les classiques crises de tétanie sont rares. Un bon argument diagnostique est le **signe de Chvostek** : contraction de l'orbiculaire des lèvres après percussion de l'os malaire.

Je considère la spasmophilie comme l'expression clinique d'une **souffrance des cellules nerveuses et musculaires, provoquée par des perturbations de leur métabolisme**. L'affection est probablement polyfactorielle avec :

- * Des facteurs génétiques qui pourraient correspondre à certaines alloenzymes fonctionnant médiocrement par rapport aux alloenzymes idéales.

- * Des facteurs environnementaux, parmi lesquels une carence en magnésium, une carence en silicium et, selon moi, un encrassement progressif des cellules par des déchets venus de l'intestin.

Pour traiter la spasmophilie, je prescris :

- * De **fortes doses de magnésium**, de l'ordre de 100 mg par jour, car les faibles doses sont rarement efficaces (SPEICH et BOUSQUET 1992). Ce magnésium est donné sous forme de chlorure, particulièrement bien absorbé au niveau digestif. Je n'utilise pas de pidolate ou d'orotate. Certes ces sels

amènent fort bien le magnésium jusqu'à nos cellules mais que deviennent l'acide picolique ou l'acide orotique qui ne font pas partie des constituants normaux du corps humain ?

* La **consommation de riz** trois fois par semaine, car le riz est très riche en silicium qui a la réputation de faciliter l'entrée du magnésium dans les cellules. J'ajoute parfois Tricatione, extrait de prêle riche en particules fines de silice, commercialisé par le laboratoire Le Stum, BP 543,58105 Lorient.

* Un cocktail de **vitamines**.

* **Le régime de type originel.**

Les trois premières mesures visent à activer le fonctionnement des enzymes déficientes, alors que la dernière mesure a pour but d'enrayer le flux de déchets intestinaux, donc de diminuer le travail que doivent effectuer les enzymes.

Cette thérapeutique fait souvent merveille, puisque sur **52 patients**, elle a abouti à :

* 3 échecs.

* 1 amélioration à 50 %.

* 2 améliorations à 75 %.

* 46 rémissions complètes.

Il y a cependant une minorité d'échecs. Ceci suggère que la spasmophilie englobe en réalité plusieurs affections dans lesquelles les déficits en enzymes et en minéraux sont variables.

4. Surpoids et obésité

Le régime ancestral n'a pas été proposé initialement pour corriger le surpoids ou l'obésité. Mais il est vite apparu que **la diététique fait maigrir 4 personnes sur 5**. La perte de poids est généralement lente, de l'ordre d'un kilo tous les 15 jours, et aboutit en moyenne à un total de 5 à 7 kilos. Elle peut être beaucoup plus marquée chez certains individus. À long terme une remontée plus ou moins importante du poids est fréquente.

Pour les sujets motivés et bien organisés, il est relativement aisé de pratiquer pour le reste de leur vie le nouveau mode nutritionnel qu'ils ont adopté. Ceci n'est pas le cas pour les régimes draconiens ordinairement prescrits dans les excès de poids. Ils sont trop durs pour être maintenus en permanence et, dès leur arrêt, le patient grossit souvent à nouveau.

Le régime hypotoxique n'est pas basé sur la restriction des calories ni sur un changement des proportions glucides/lipides/protides. Il **agit probablement en décrassant certains rouages enzymatiques** qui étaient bloqués, ce qui permet de cataboliser certains lipides redevenus mobilisables.

CHAPITRE 22

AUTRES MALADIES D'ENCRASSAGE NON MALIGNES

« Si l'on parle de rupture ou d'agression de l'écosystème lorsqu'il s'agit d'une pollution de rivière ou d'une terre cultivable, on est bien plus discret sur l'intoxication de l'organisme humain par des molécules de Maillard ou des molécules chimiques de synthèse. »

Daniel KIEFFER.

Si l'encrassage sévit souvent au niveau des articulations, des os, des muscles, des tendons et du système nerveux, il peut frapper bien d'autres tissus et bien d'autres organes. Aussi trouvera-t-on dans ce chapitre des affections nombreuses et variées.

A. ATHEROSCLEROSE

Définition

La paroi artérielle comporte trois tuniques qui sont, en allant de la lumière du vaisseau vers l'extérieur, l'intima, la média et l'adventice.

L'athérosclérose est une **maladie de l'intima des gros et des moyens vaisseaux**, se développant préférentiellement sur certaines artères : coronaires, carotides, cérébrales, rénales, fémorales, aorte. Elle se traduit par la formation de **plaques d'athérosclérose**, constituées par un cœur lipidique (athérome) enchâssé dans une gangue fibreuse (sclérose) (CAPRON 1991). La proportion est d'environ 1/5 d'athérome et 4/5 de sclérose.

Dans le vieillissement artériel normal, les gros vaisseaux ont tendance à s'allonger, ce qui les rend tortueux, et à augmenter de calibre. Dans l'athérosclérose, ils ne s'allongent plus et surtout **ils se rétrécissent par endroits**, en raison du bombement de la plaque dans la lumière.

L'athérosclérose est la principale cause de mort dans les pays occidentaux. En effet, la plaque d'athérosclérose peut s'ulcérer et se rompre, provoquant de redoutables complications : **hémorragie ou thrombose. 40 % des Français meurent ainsi de maladies cardio-vasculaires.**

Facteurs de risque

Certains éléments favorisent nettement la survenue d'une athérosclérose :

- * Des **antécédents familiaux** de cette affection.
- * Un **âge avancé**.
- * **L'hypercholestérolémie**, et plus précisément l'augmentation du « mauvais cholestérol » ou LDL, par opposition au « bon cholestérol » ou HDL.
- * **L'hypertension artérielle**, qui peut être une conséquence, mais aussi une cause de l'athérosclérose.
- * Le **diabète sucré**, en particulier le diabète de la maturité
- * Le **tabagisme** qui est certainement la cause la plus importante, en France tout au moins.
- * La **sédentarité**.

Depuis quelques années, la présence de lymphocytes et de signes d'inflammation au niveau des lésions artérielles ont conduit à soupçonner **certains agents infectieux** de jouer un rôle direct ou indirect, dans les processus conduisant à l'athérosclérose (COOK et LIP 1996) :

* La maladie de Kawasaki, responsable d'inflammations vasculaires chez l'enfant avec souvent coronarite ou infarctus du myocarde, est probablement d'origine infectieuse.

* **Chlamydia pneumoniae** est probablement en cause dans une minorité de cas (DANESH et coll. 1997). 18 enquêtes épidémiologiques rassemblant 2 700 malades ont mis en évidence une corrélation entre le titre des anticorps anti Chlamydia pneumoniae et l'insuffisance coronarienne. Ces anticorps méritent d'être recherchés, surtout si une infection respiratoire a précédé les troubles cardiaques. L'intérêt pratique est qu'un traitement par un antibiotique, l'azithromycine, peut améliorer grandement le pronostic (GUPTA et coll. 1997).

* D'autres germes ont été incriminés, mais avec des arguments moins solides : virus Coxsackie, cytomégalovirus, virus de l'herpès, Helicobacter pylori.

En l'état actuel de nos connaissances, **l'athérosclérose paraît rarement d'origine infectieuse et beaucoup plus souvent d'origine métabolique**. **L'inflammation de la paroi artérielle** associée aux dépôts lipidiques peut s'expliquer par d'autres causes que les bactéries ou les virus (STEINBERG 2002).

Les étapes du développement de l'athérosclérose

L'intima est formée de **cellules endothéliales** reposant sur une **matrice extracellulaire** ou membrane basale. Cette intima va être progressivement modifiée par des processus successifs (TEDGUI et LÉVY 1994) (BONNET 2001a):

1) *Dysfonctionnement de l'endothélium.*

Les cellules endothéliales sont affectées par la présence dans le plasma d'un excès de LDL, de produits toxiques, voire d'agents infectieux. **Plusieurs fonctions des cellules endothéliales** sont altérées :

- * Sécrétion insuffisante de vasodilatateurs.
- * Augmentation de la perméabilité.

* Expression de molécules d'adhésion, en particulier VCAM-1 (LEY et coll. 2001).

2) *Pénétration des LDL dans la paroi vasculaire*

Les **LDL** (low density lipoproteins) traversent l'endothélium et s'accumulent dans l'intima, au contact de la matrice extracellulaire. Cette étape est favorisée par :

- * Un excès de LDL circulants.
- * L'augmentation de la perméabilité endothéliale.
- * La diminution de la perméabilité de la média.
- * La présence de protéoglycanes et de collagène IV dans la membrane basale, fixant les LDL.

3) *Arrivée de monocytes/macrophages dans l'intima*

Peu de temps après l'infiltration lipidique, les **monocytes** circulants adhèrent à l'endothélium, puis le traversent et s'activent en **macrophages**, au contact des protéines de la matrice extracellulaire.

4) *Inflammation de l'intima.*

Cette inflammation relève de deux mécanismes :

a) **L'oxydation des LDL natives par des radicaux libres** produits par les cellules voisines. Cette oxydation est une étape certainement essentielle. En effet, **les LDL oxydées exercent plusieurs actions** (PICARD 1996) :

* Elles attirent et activent des macrophages qui recrutent eux-mêmes des lymphocytes T (STEINBERG 2002).

* Elles activent les cellules musculaires lisses, induisant leur prolifération

* Elles activent certaines cellules endothéliales qui vont sécréter divers médiateurs

* Elles exercent une action cytotoxique sur d'autres cellules endothéliales. Les lésions de ces cellules attirent des plaquettes qui vont y adhérer et s'activer.

b) **La liaison des protéines glyquées aux récepteurs RAGE** exprimés par les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses (KANAUCHI 2001) (WAUTIER 2002). Cette liaison active la NADPH oxydase, ce qui déclenche une réaction inflammatoire.

5) *Captation des LDL par des macrophages*

Cette captation se fait par quatre voies :

a) Par le récepteur des LDL natives.

b) Par le récepteur « scavenger » (éboueur), qui saisit et internalise les LDL oxydées.

c) Par la phagocytose d'agrégats de LDL et de complexes glycosaminoglycanes + LDL.

d) Par le récepteur du fragment Fc qui se lie à des anticorps fixés sur les LDL, permettant leur internalisation.

Les macrophages se transforment en **cellules spumeuses**, ce qui se traduit par l'apparition sur la paroi artérielle de **stries lipidiques**.

6) *Formation de la chape fibromusculaire*

Le noyau lipidique se recouvre d'une chape formée principalement de :

- * Des **protéines de la matrice extracellulaire** : protéoglycanes, collagène et élastine.

- * Des **cellules musculaires lisses** qui se sont différenciées pour migrer de la média jusqu'à l'intima où elles ont proliféré.

Les cellules spumeuses meurent par apoptose à l'intérieur de cette gangue. Une **calcification** ultérieure est fréquente.

La **plaque d'athérosclérose** ainsi formée va considérablement épaissir l'intima et bomber dans la lumière du vaisseau. Les différentes étapes qui conduisent à l'athérosclérose sont représentées sur la figure 76.

L'évolution de la chape fibromusculaire est variable :

- * Lorsque les protéines de la matrice extracellulaire ont conservé une organisation correcte (JACOB et coll. 2001) et lorsque les cellules musculaires lisses se sont à nouveau différenciées (BONNET 2001b), la plaque d'athérosclérose reste **solide** et **stable**.

- * Quand ces deux conditions ne sont pas remplies, la plaque devient **fragile** et **peut se rompre**.

Cellules et médiateurs intervenant dans l'athérosclérose

Certains éléments ont un rôle clef dans la prévention ou au contraire le développement de l'athérosclérose :

1) Les **cellules endothéliales** (CROSSMAN 1997), qui libèrent selon les besoins :

- * Des vasodilatateurs, comme la prostacycline, l'oxyde nitrique (NO) et le facteur hyperpolarisant.

- * Des vasoconstricteurs, comme l'endothéline.

- * Des anticoagulants, comme la thrombomoduline et des substances aux effets proches de l'héparine, comme l'adénosine.

- * Des procoagulants.

- * L'EDRF (endothelium derived relaxing factor) qui détend les fibres musculaires.

Les cellules endothéliales peuvent exprimer des molécules d'adhésion comme VCAM 1 (LEY et Huo 2001) auxquelles se fixent les macrophages et les granulocytes neutrophiles.

2) Les **macrophages** (Rouis et coll. 1991) (TEDGUI et LEVY 1994) qui sécrètent :

- * Deux facteurs induisant la prolifération des cellules musculaires lisses : le PDGF (platelet derived growth factor) et l'HBEGF (heparin binding epidermal growth factor).

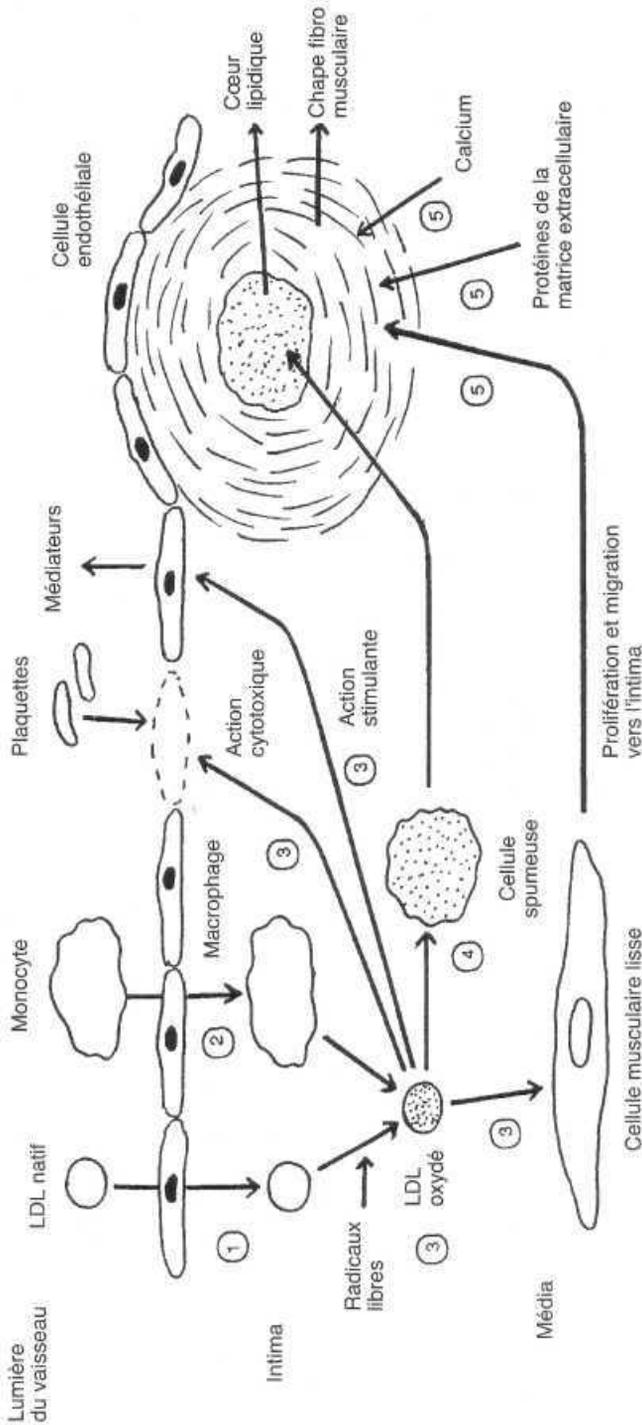
- * Un facteur provoquant la migration des cellules musculaires lisses de la média vers l'intima.

- * Des facteurs d'angiogénèse déterminant la vascularisation de la plaque d'athérosclérose.

- * Des facteurs mitogènes pour les fibroblastes et les cellules endothéliales.

- * Des facteurs cytotoxiques pour les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses.

Figure 76 - LES ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT DE L'ATHÉROSCLÉROSE



- * L'IL-1 qui recrute des lymphocytes T.

- * Des procoagulants.

3) Les **plaquettes** qui adhèrent aux lésions endothéliales et s'activent pour libérer le PGDF (platelet growth derived factor) et des cytokines favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses.

4) La **matrice extracellulaire** qui permet l'adhérence, la migration et l'interaction des cellules, qui régule la production de cytokines. Elle peut être dégradée par des métalloprotéases et ne plus exercer correctement ses fonctions.

Manifestations de l'athérosclérose

Le **rétrécissement de la lumière des artères** se traduit par des manifestations cliniques :

- * Au niveau des coronaires : angine de poitrine.

- * Au niveau des carotides : baisse du débit sanguin cérébral.

- * Au niveau des artères rénales : insuffisance rénale.

- * Au niveau des artères fémorales : claudication intermittente.

Et des **complications** peuvent se produire (BONNET 2001a), par rupture de la plaque, aboutissant :

- * Soit à des **hémorragies** (surtout cérébrales).

- * Soit à des **thromboses** (infarctus du myocarde, attaque cérébrale).

Le **thromboxane A₂**, synthétisé par les plaquettes, est un agrégant plaquettaire et un vasoconstricteur qui favorise ces complications. Au contraire, la **prostacycline**, synthétisée par les cellules endothéliales, est un antiagrégant plaquettaire et un vasodilatateur, qui prévient ces complications. Les **œstrogènes** sont aussi des protecteurs des vaisseaux. C'est pourquoi la femme est moins souvent touchée par l'athérosclérose que l'homme.

Diagnostic précoce

Il existe aujourd'hui des **examens sans danger** qui permettent de détecter l'athérosclérose à un stade précoce, avant les manifestations cliniques (SIMON 1996).

- * Le **scanner** ultra rapide à haute résolution décèle les calcifications des artères coronaires, qui sont toujours dans l'intima.

- * **L'échographie** à haute résolution de trois sites artériels périphériques (carotides, aorte abdominale, fémorale) met en évidence les plaques d'athérome qui font saillie dans la lumière artérielle. Les calcifications sont, soit dans la média, soit dans l'intima.

- * La **résonance magnétique tridimensionnelle** (RUEHM et coll. 2001), technique non invasive, applicable à de nombreuses artères.

Prévention et traitement de l'athérosclérose

La prévention consiste à **supprimer ou atténuer certains facteurs de risque** :

- * Médicaments hypocholestérolémiants.

- * Régime sans sel et médicaments hypotenseurs.

- * Sulfamides hypoglycémiantes ou biguanides en cas de DNID.

- * Arrêt du tabac.
- * Exercice physique suffisant.

Quand l'athérosclérose est constituée, les deux principales médications sont :

* Les **anticoagulants** qui diminuent le risque de thrombose, mais qui peuvent provoquer des hémorragies. Il faut les manier avec précaution, un des moins dangereux étant l'acide acétyl salicylique.

* Les **vasodilatateurs** qui aident à résoudre certains accès aigus, mais ne règlent pas les problèmes de fond.

Bien que les traitements classiques aient une **certaine efficacité**, leurs **limites** apparaissent clairement, puisque 40 % des Français meurent d'athérosclérose, dont une proportion non négligeable de sujets jeunes. La nutrition thérapeutique constitue un recours, à condition d'être bien choisie.

Alimentation et athérosclérose

Notre façon de manger a une grande influence sur la paroi de nos artères. Tout le monde est d'accord sur ce point. Il reste à définir quelle est la meilleure manière de se nourrir.

De **vastes enquêtes de population** ont été conduites (MONNIER et coll. 1997).

- * Étude de la fondation Rockefeller.
- * Étude des sept pays.
- * Étude sur les populations japonaises.
- * Étude de Framingham.
- * Étude de la Western Electric.
- * Étude des immigrants irlandais de Boston.
- * Étude prospective des professionnels de santé.
- * Projet Monica.

Cette dernière enquête révèle que les infarctus du myocarde sont deux fois plus fréquents à Strasbourg qu'à Toulouse et quatre fois plus fréquents à Dublin qu'à Toulouse. Ces constatations confirment deux notions plusieurs fois observées :

- * La **supériorité du régime méditerranéen** sur le régime nordique.
- * Le **paradoxe français** : les Français ont beaucoup moins d'accidents cardio-vasculaires que les habitants des pays voisins, alors qu'ils mangent aussi gras. On attribue ce phénomène principalement à l'huile d'olive et au vin rouge.

Bien que les données fournies par les grandes enquêtes ne soient pas toujours faciles à interpréter, certains faits se dégagent :

Sont dangereux pour les artères :

- * Les repas trop abondants.
- * Les graisses saturées et par suite les **viandes**, les **charcuteries**, le **jaune d'œuf** et les **produits laitiers**.

* Les acides gras trans et par suite les **graisses** et les **huiles cuites**.

* Le sel pris en excès.

Sont protecteurs pour les artères :

- * Les repas frugaux.

* Les acides gras insaturés, dont les **huiles crues** et au premier chef l'huile d'olive, mais aussi les **poissons**.

* Les aliments riches en fibre, dont les **fruits** et les **légumes**, parmi lesquels il faut souligner les remarquables vertus de l'ail.

* Les boissons alcoolisées et surtout le **vin rouge** qui contient des substances augmentant les HDL, des substances fluidifiant le sang et certains flavonoïdes utiles. On peut donc consommer avec modération vins et spiritueux.

Régime ancestral et prévention de l'athérosclérose

Le mode nutritionnel que je préconise est pauvre en aliments dangereux et riche en aliments protecteurs. En effet :

* Les produits laitiers, les graisses et les huiles cuites sont exclus.

* Les viandes, les charcuteries et le jaune d'œuf sont autorisés, mais sous forme crue ou cuite très modérément. Je pense en effet que la cuisson au-dessus de 110 °C est la cause majeure du danger représenté par ces produits.

* Les huiles vierges crues, les poissons, les fruits et les légumes sont très largement conseillés.

* Les boissons alcoolisées sont permises à dose raisonnable.

* Une supplémentation en antioxydants est systématique.

Le régime hypotoxique doit donc être **préventif de l'athérosclérose**. C'est effectivement ce que j'ai constaté, en prenant des nouvelles régulières de 1 200 malades venus me consulter, les uns indemnes d'atteinte artérielle, d'autres ayant déjà souffert de complications de l'athérosclérose, essentiellement infarctus du myocarde.

On peut calculer le **risque attendu** pour ces sujets d'être atteints d'une maladie cardio-vasculaire, au cours de la période où je les ai pris en charge. Sachant que 40 % des Français développent un jour une maladie cardio-vasculaire, que la durée de vie moyenne des Français est de 75 ans et que la diététique a été appliquée en moyenne pendant 6 ans par 1 200 patients, le risque attendu est égal à :

$$1200 \times 0,40 \times 6/75 = 38,4$$

On aurait dû observer 38 cas d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine. Et ce chiffre est sous-estimé car ma clientèle est composée à 98 % d'adultes, plus souvent menacés que les enfants. Or je **n'en ai vu que 5**. Cet écart est statistiquement très significatif.

La **nutriprévention**, pour reprendre un terme cher à MASSOL (1997), agit par plusieurs voies :

1) **Elle combat directement trois des facteurs de risque :**

* **L'hypercholestérolémie**, car elle abaisse le taux de cholestérol de 30 à 35 %

* **L'hypertension artérielle**, car TAUBES (1997) a constaté que des régimes alimentaires proches du mien abaissaient nettement les chiffres tensionnels.

* **Le DS2**, car elle normalise presque toujours la glycémie en quelques semaines. Elle diminue ainsi le nombre des dangereuses protéines glycosylées.

2) Elle décrease les cellules et la matrice extracellulaire.

Les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les plaquettes et, à un degré moindre, les granulocytes neutrophiles et les lymphocytes sont impliqués dans la genèse de la plaque d'athérosclérose :

- * Parce qu'ils libèrent des radicaux libres.
- * Parce qu'ils sécrètent de façon dysharmonieuse des médiateurs.

L'épuration de la matrice extracellulaire et du milieu intracellulaire **diminue la quantité de radicaux libres et rétablit une production harmonieuse des médiateurs.**

L'utilité du régime n'enlève rien à celle des médicaments et les deux peuvent être associés sans problème.

Régime ancestral et traitement de l'athérosclérose

J'ai aujourd'hui la certitude que le changement nutritionnel a **souvent un effet positif** sur l'athérosclérose constituée. Il ne se contente pas de freiner ou de bloquer l'évolution des lésions, **il la renverse souvent**. Les preuves m'ont été rapportées par l'étude de deux maladies :

1) L'angor

Il est lié au rétrécissement du calibre dans certains segments des **artères coronaires**. Il se traduit par la survenue à l'effort de douleurs thoraciques constrictives, irradiant souvent vers l'épaule gauche.

Sur **15 patients** souffrant d'angor, l'un a vu ses douleurs diminuer de fréquence et d'intensité, alors que les 14 autres ont vu leurs douleurs disparaître.

2) L'artérite des membres inférieurs

Souvent due à une sténose des **artères iliaques internes** ou des **artères fémorales**, elle évolue en trois stades :

- * Douleurs au bout d'une distance précise de marche (claudication intermittente).
- * Douleurs en position allongée.
- * Gangrène aux extrémités des membres inférieurs, obligeant à des amputations.

3 malades atteints d'artérite, au stade de claudication intermittente, ont constaté l'extinction de leurs douleurs et peuvent à présent marcher normalement.

Ces résultats sont a priori surprenants dans deux affections classiquement considérées comme incurables. En fait, depuis 1947, plusieurs auteurs cités par ROUGEMONT (1992) ont rapporté des cas où l'athérosclérose avait été ralentie, arrêtée ou même améliorée sous l'action des hypolipémiants ou des inhibiteurs calciques. Ceci a été prouvé par l'étude des artères fémorales, carotides et coronaires par **angiographie**. Il apparaît donc que, dans de rares circonstances il est vrai, **l'athérosclérose est réversible**.

On peut estimer que ces circonstances seraient beaucoup plus fréquentes si les humains apprenaient à se nourrir correctement. À condition de ne pas être empoisonné de façon chronique, l'organisme a des ressources. **La paroi artérielle encrassée peut probablement souvent être nettoyée, au moins en partie.**

Régime ancestral et hypertension artérielle (HTA)

La diététique a des **résultats inconstants** dans l'HTA. Tantôt elle l'atténue ou la normalise, tantôt elle ne la modifie pas. Ceci est dû, à mon avis, aux **origines variables de l'HTA** :

* Quand l'HTA est secondaire à l'athérosclérose, elle bénéficie du régime alimentaire.

* Quand l'HTA a un autre mécanisme, elle reste indifférente au régime. Il est probable que l'HTA primitive soit consécutive à un **nombre de néphrons trop faible** dans les reins. KELLER et coll. (2003) ont constaté qu'il existait en moyenne deux fois moins de néphrons chez les patients que chez les témoins normaux. Il est évident que l'alimentation, si bien choisie soit-elle, ne peut augmenter le nombre des néphrons.

B. HÉMOPATHIES DIVERSES

La plupart des maladies du sang sont d'origine mystérieuse. Un **encrassement de certaines cellules de la moelle osseuse** par des déchets alimentaires ou bactériens fournirait une explication possible pour certaines de ces affections :

* Les **syndromes myélodysplasiques** (GARANDEAU et coll. 2000) qui se répartissent en quatre variétés de gravité croissante :

- a) Anémie réfractaire simple.
- b) Anémie sidéroblastique.
- c) Anémie réfractaire avec excès de blastes.
- d) Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation.

* La **maladie de Vaquez**, caractérisée par une polyglobulie (excès d'hématies dans le sang).

* La **thrombocytémie essentielle**, qui se traduit par une hyperplaquetose (excès de plaquettes dans le sang).

* Les **aplasies médullaires**, où la moelle osseuse ne produit plus suffisamment d'hématies, de polynucléaires et de plaquettes. Ces cellules sont donc raréfiées dans le sang.

Toutes ces maladies peuvent se transformer au bout d'un temps variable en **leucémies**. Le risque est surtout grand dans les aplasies médullaires et les syndromes myélodysplasiques, le cinquième stade de ces derniers étant la leucémie myélomonocytaire chronique (GARANDEAU et coll. 2000).

Un encrassement de certaines cellules et de leur environnement dans la moelle osseuse pourrait inhiber certaines enzymes, en stimuler d'autres, dérégler certains signaux, ce qui aboutirait à dérégler le cycle des mitoses. **Mes hypothèses n'ont pas été confirmées**. En effet, **le régime hypotoxique a échoué** dans :

- * Trois cas de syndrome myélodysplasique.
- * Un cas de maladie de Vaquez.
- * Un cas de thrombocytémie essentielle.
- * Deux cas d'aplasies médullaires idiopathiques.

Par contre, un succès remarquable a été enregistré dans un troisième cas d'insuffisance médullaire. Je décris brièvement cette observation.

Il s'agissait d'une femme de 35 ans, porteuse d'une **aplasie médullaire**,

sans cause évidente comme c'est généralement le cas. L'hémogramme révélait un tableau sévère :

- * 1,6 million d'hématies, au lieu de 4,5 millions.
- * 8 000 plaquettes, au lieu de 150 000 à 300 000.
- * 1 800 leucocytes, dont 4 % de polynucléaires, au lieu de 4 000 à 8 000, dont 60 % de polynucléaires

Les **corticoïdes** avaient échoué. Les **androgènes** avaient eu un effet partiel sur les trois lignées, mais semblaient plafonner. La seule solution paraissait **la greffe de moelle osseuse**. Mais aucun parent n'était compatible pour les gènes HLA. De plus le groupe HLA de la jeune femme était très rare et il n'y avait pratiquement aucune chance de trouver un donneur non apparenté compatible.

Dans cette situation désespérée, j'ai conseillé **le régime alimentaire originel. L'hémogramme et le myélogramme se sont progressivement normalisés en dix mois**. La malade a abandonné la diététique trois mois plus tard. Trois ans après, elle était toujours en rémission.

Comment interpréter cette évolution favorable ? Guérison spontanée ? Effet retard des androgènes ? Action du changement nutritionnel ? Cette dernière hypothèse a ma préférence, mais cette unique observation n'est pas suffisante pour l'étayer.

C. MALADIES DIVERSES

De nombreuses pathologies, dont les mécanismes sont mal connus, proviennent à mon avis, en partie ou en totalité d'un encrassement.

1. Maladies où le régime hypotoxique a été essayé

Dyspepsie

Sous ce terme on regroupe des **troubles digestifs variés, ne relevant pas d'une cause précise** : impression de digestion lente, langue chargée, bouche amère, sensation de réplétion gastrique rapide, « crises de foie » avec nausées, voire vomissements, souvent suivies de maux de tête. **La diététique fait presque toujours merveille** dans ce type de troubles, puisque j'ai obtenu 62 succès francs sur 63 tentatives.

Lithiase vésiculaire

La présence d'un ou plusieurs **calculs** dans la vésicule est fréquente, surtout chez la femme. Des **complications** peuvent survenir : coliques hépatiques, cholécystite (inflammation de la vésicule) ou obstruction du canal cholédoque par un calcul.

Certains auteurs ont remarqué que le développement de la lithiase vésiculaire dépendait en grande partie de la façon de se nourrir. Effectivement, **sous régime ancestral, je n'ai vu apparaître aucun cas nouveau** de lithiase vésiculaire. La diététique a donc une **action préventive** extraordinaire.

Ce résultat n'est pas surprenant, si l'on considère la structure des calculs biliaires (PELLETIER 2002) :

- * Cholestérol, chez 80 % des patients.
- * Bilirubine et calcium, chez les 20 % restants.

JOHNSON (2001) considère que la formation de calculs est favorisée par des **anomalies dans la composition de la bile** : excès de cholestérol, de bilirubine, de calcium, déficit en lecithine et en sels biliaires.

La nutrition originelle :

- * Diminue de 35 % la production de **cholestérol**.
- * Supprime les excès d'apport de **calcium**, liés aux produits laitiers.
- * **Décrasse** les cellules hépatiques, normalisant les productions de bilirubine, de sels biliaires et de lécithine. On comprend donc pourquoi elle empêche la lithiase biliaire. Par contre, elle ne peut généralement pas faire disparaître les calculs déjà existants.

Glaucome

Il s'agit d'une **augmentation de la pression intra-oculaire**, qui peut entraîner une **dégénérescence progressive du nerf optique**. Il existe un obstacle à l'élimination de l'humeur aqueuse, qui doit être drainée par le sang (X... 2001). **L'humeur aqueuse traverse un réseau trabéculaire** constitué de faisceaux de collagène, de matrice extra-cellulaire et de cellules pseudo-endothéliales reliées entre elles par des jonctions. Je propose que ce réseau puisse s'encrasser.

Les menaces de glaucome peuvent être enrayerées par le changement nutritionnel. **Chez 6 patients** dont la TACR (tension de l'artère centrale de la rétine) était élevée à 20 ou 21 unités, j'ai observé **un retour à la normale**, avec une chute de 4 ou 5 unités.

Cataracte

Le cristallin est une **lentille transparente**, dont la convergence variable permet une projection nette des images sur la rétine. Le cristallin est formé par plusieurs couches de **cellules épithéliales**. Il n'est pas vascularisé, mais est nourri par imbibition.

Les **cellules centrales** sont dépourvues de noyaux et de mitochondries. Elles contiennent des protéines particulières, les **cristallines**, organisées pour assurer la transparence (DEL COURT 2002). Les **cellules superficielles antérieures** ont un métabolisme intense, avec **transport actif de cations** (ABENHAIM et ASSOULINE 1998). Quand ce métabolisme est faussé, des radicaux libres vont altérer les cristallines, protéines qui ne peuvent être renouvelées (DEL COURT 2002). Le cristallin s'opacifie progressivement. C'est la cataracte considérée classiquement comme irréversible.

Ma croyance en ce dogme a été ébranlée, quand j'ai reçu une lettre dont le signataire m'informait que la **cataracte bilatérale** dont il était porteur **avait nettement régressé** sous régime alimentaire hypotoxique. Il n'avait pas eu besoin de se faire opérer et avait récupéré une acuité visuelle suffisante pour reprendre la conduite automobile, ce qui était impossible avant la diététique.

Ce témoignage est digne de foi, car le malade est un médecin retraité, **ophtalmologue** de haut niveau, ayant dirigé un service hospitalier. Il est donc particulièrement compétent en matière de cataracte.

La cataracte pourrait donc relever d'un **encrassage des cellules épithéliales du cristallin** et, par suite, serait au moins en partie curable, à condition de ne pas intervenir trop tard.

Caries dentaires

Elles **se raréfient** considérablement ou **ne se reproduisent plus**, lorsqu'on se nourrit correctement.

Nodules thyroïdiens

Des nodules thyroïdiens plus ou moins nombreux, plus ou moins volumineux, sont présents chez beaucoup d'individus comme le montre la **scintigraphie** de la glande thyroïde. J'ai longtemps cru que ces lésions étaient définitives.

Mais récemment, **une de mes malades**, qui était affligée de **trois gros nodules thyroïdiens**, a constaté, après six mois de régime originel, que deux nodules avaient disparu et que le troisième avait diminué de moitié. Ceci me suggère la responsabilité d'un encrassement.

Fibrose pulmonaire idiopathique

La plupart des fibroses pulmonaires n'ont pas de cause apparente. Elles sont favorisées par le tabagisme. Elles se manifestent cliniquement par une **dyspnée** (essoufflement) d'aggravation progressive et une **toux sèche**. Les radiographies thoraciques révèlent **des infiltrats** du tissu interstitiel des poumons, prédominant aux bases (GROSS et HUNNINGHAKE 2001). Les biopsies mettent en évidence des lésions caractéristiques (COTTIN 2002) :

- * Multiples foyers de **myofibroblastes**.
- * Disparition de **cellules épithéliales**.
- * Altération des membranes basales.
- * Accumulation de matrice extra-cellulaire.
- * **Fibrose** avec distorsion de l'architecture pulmonaire.

On a longtemps considéré que la fibrose était la conséquence d'une inflammation, pourtant absente sur les biopsies. **Les AINS, les immunosuppresseurs et les corticoïdes échouent** (COTTIN 2002). Certains critères cliniques et histologiques permettent de distinguer 7 **variétés** de pneumopathies idiopathiques pouvant évoluer vers la fibrose (COTTIN 2002). **Le pronostic est mauvais**, avec une aggravation souvent rapide et fatale.

Certaines de ces fibroses pulmonaires pourraient être dues à un **encrassement**. Les molécules nocives provoqueraient l'apoptose des cellules épithéliales et la stimulation des myofibroblastes.

L'alimentation originelle a été mise en œuvre chez **3 patients**, avec des **résultats différents** :

- * Aucun effet sur le premier, qui a continué à se détériorer et est mort quelques mois plus tard.
- * Blocage de l'évolution chez le second, dont la dyspnée a cessé de progresser.
- * Reversion partielle chez le troisième, dont la dyspnée a diminué d'intensité.

Chez ces sujets, pour lesquels les ressources thérapeutiques sont très réduites, **il convient donc de proposer le changement nutritionnel**.

Pancréatite aiguë

Les causes classiques de la pancréatite aiguë sont la **lithiase** et l'**éthylisme** (FROSSARD et HADENGUE 2001), mais elles n'expliquent qu'une mino-

rite de cas. Un **encrassage** peut être donc soupçonné. Chez **un malade**, qui avait eu plusieurs crises de pancréatite aiguë, l'alimentation ancestrale a été suivie d'une disparition des accès douloureux. Le recul est de deux ans.

Fatigue inexplicquée

Certaines personnes se plaignent d'une **fatigabilité** (fatigue trop rapide à l'effort) ou d'une **asthénie** (fatigue avant même d'avoir commencé l'effort), ceci en l'absence d'autre signe clinique. Essayée chez **10 individus**, la nutrition hypotoxique a obtenu 2 échecs, 3 améliorations et 5 guérisons.

Ces fatigues isolées ne doivent pas être confondues avec les fatigues de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique.

2. Maladies où le régime hypotoxique mériterait d'être essayé

Stéatose hépatique non alcoolique (SHNA)

Cette affection, longtemps tenue pour rare et plutôt bénigne, est en fait :

- * **Fréquente**, constituant la seconde pathologie du foie, derrière l'hépatite à virus C.

- * **Parfois grave**, aboutissant dans environ 30 % des cas à la **fibrose** ou à la **cirrhose** (DAY 2002).

Sa pathogénie est inconnue. L'encrassage semble une hypothèse plausible.

Amyloses

Elles correspondent à un changement dans la structure de certaines protéines qui se polymérisent, s'assemblent en **fibrilles insolubles et résistantes aux enzymes protéolytiques** (DELPECH 1997). Les étapes parcourues pour aller de la protéine normale au **dépôt de substance amyloïde**, sont évocatrices d'un processus d'encrassage.

Bien sûr le **changement nutritionnel** ne prétend pas résoudre les protéines. Simplement, il **espère empêcher l'extension** de ce phénomène redoutable et parfois fatal.

D. VIEILLISSEMENT

Durée de vie maximale

La durée de vie « normale », non écourtée par un accident ou une maladie, **varie selon les espèces** (HAMBURGER 1985) :

- * Pour l'éphémère : 24 à 48 heures.
- * Pour l'abeille ouvrière : 3 semaines.
- * Pour le rat : 4 ans.
- * Pour le lapin : 13 ans.
- * Pour la vache : 30 ans.
- * Pour l'orang-outang : 50 ans.
- * Pour certaines tortues : plusieurs siècles.

Pour l'homme, la longévité est classiquement estimée à 90 ou 100 ans. Mais certains auteurs pensent que notre horloge biologique se situe plutôt **entre 120 et 140 ans**. C'est aussi mon opinion.

À l'heure actuelle, **la longévité moyenne des humains a nettement progressé**. En France, elle est passée de 45 ans au début du siècle à 75 ans aujourd'hui. Ce gain est dû à certains progrès de la médecine, en particulier :

- * La forte réduction de la mortalité infantile.
- * La forte réduction de la mortalité par infections bactériennes, grâce aux antibiotiques et aux vaccinations.
- * Le développement de la chirurgie.

En somme, davantage de gens vivent longtemps. Mais il faut reconnaître que **bien souvent leur vieillesse se déroule dans de mauvaises conditions**. Les complications de l'athérosclérose, les cancers, les affections auto-immunes, l'asthme, le diabète sucré de type 2, la maladie d'Alzheimer frappent de nombreux sujets âgés et, point inquiétant, paraissent plus fréquents qu'autrefois (FRADIN 1991a).

La proportion accrue de ces états dégénératifs explique peut-être pourquoi **la longévité maximale n'a pas augmenté**. Nous comptons beaucoup plus de centenaires qu'autrefois, mais sauf exception, ils ne vont guère plus loin.

Manifestations du vieillissement

Le vieillissement affecte **l'ensemble des organes et des tissus** de l'organisme humain et en particulier :

- * La **peau** qui s'amincit, se ride et présente par endroits des taches brunes.
- * Les **muscles** qui diminuent de volume.
- * Les **articulations** qui s'enraidissent et sont souvent touchées par l'arthrose.
- * Les **poumons** dont les capacités fonctionnelles se réduisent.
- * Les **organes des sens** qui sont plus ou moins défaillants.
- * Les **veines** qui s'épaississent, se distendent, deviennent plus visibles, avec parfois des varices.
- * Les **artères** qui sont souvent indurées par l'athérosclérose.
- * Le **cerveau**, ce qui entraîne une baisse de la mémoire, une idéation plus lente, des réflexes moins vifs et un sommeil plus court.

Les manifestations extérieures du vieillissement sont évidentes, avec des modifications dans l'aspect du corps, une fatigabilité, une baisse des capacités physiques et souvent intellectuelles.

Mécanismes du vieillissement

Le vieillissement est l'aboutissant d'une programmation génétique associée à des facteurs de l'environnement.

La **programmation génétique** est démontrée par certains faits :

- * L'existence d'une horloge biologique variable selon les espèces.
- * La limitation du nombre des mitoses chez les cellules normales. Par exemple, un fibroblaste ne peut pas se diviser plus de 50 fois.

Mais si l'on admet que l'homme ne dépasse pas 100 ans, alors qu'il devrait atteindre 140 ans, force est de faire aussi appel à des **facteurs de l'environnement**.

Ces facteurs extérieurs vont dérégler le programme génétique, en

perturbant de multiples éléments extra et intracellulaires. Les perturbations possibles ont été recensées par BUTNARU et SISTER (2002) :

1) **Mutations** ponctuelles au niveau de certains gènes, ce qui entraîne le remplacement d'un acide aminé par un autre et la **fabrication de protéines de structure anormale**.

2) **Altération du fonctionnement des gènes réparateurs de l'ADN**, ce qui pérennise les mutations.

3) **Lésions de l'ADN mitochondrial**, qui n'est pas protégé contre l'histone comme l'ADN nucléaire. Ceci a pour conséquence une baisse de l'activité des mitochondries, ce qui diminue l'énergie mise à la disposition de la cellule.

4) **Libération excessive de radicaux libres**, favorisée par le rendement moindre des enzymes antioxydantes (RUSTING 1993).

5) **Transformations au niveau de la matrice extra-cellulaire**. ROBERT et ROBERT (1974) soutiennent la théorie des quatre robinets. Les cellules conjonctives produisent quatre types importants de molécules : collagène, élastine, protéoglycanes, et glycoprotéines de structure. Chez le sujet jeune, le débit est élevé pour les protéoglycanes et les glycoprotéines de structure. Chez l'adolescent, l'élastine a la priorité. Chez l'adulte, le collagène passe au premier rang. Chez le vieillard, la quantité d'élastine diminue et sa structure peut s'altérer.

6) **Déficit ou dérèglement de la réponse immunitaire**, augmentant le risque de cancer ou de maladie auto-immune.

7) **Glycosylation excessive des protéines** (RUSTING 1993) dont une des conséquences est la multiplication par 10 de la production d'**interféron γ** . Nous avons vu le rôle de ce médiateur dans la genèse de l'hyperperméabilité du grêle et des pathologies auto-immunes.

8) **Perturbations du fonctionnement des glandes endocrines** avec baisse du taux des œstrogènes, de la testostérone, de la DHEA et quelques autres hormones.

Et il existe sans doute bien d'autres anomalies qui n'ont pas encore été découvertes.

Quels sont les facteurs de l'environnement et comment agissent-ils ? Divers éléments ont été accusés d'accélérer le vieillissement :

- * Certains métiers pénibles.
- * Un statut socio-économique bas.
- * Le tabagisme.
- * L'alcoolisme.
- * La pollution de l'air, du sol et des eaux par de nombreux produits toxiques.

- * Les radiations électromagnétiques.
- * Les stress générés par les multiples agressions de la vie moderne.
- * L'exercice physique insuffisant.
- * Les agents infectieux (bactéries, virus, parasites).

Il est exact que tous ces facteurs ont un impact, mais ils me paraissent largement surpassés par **l'alimentation moderne**. Celle-ci constitue **la source principale des molécules étrangères qui pénètrent dans l'organisme humain** :

- * Molécules d'origine alimentaire (apport direct).
- * Molécules d'origine bactérienne (apport indirect).

Toutes les substances incassables par nos enzymes peuvent provoquer un encrassement extra-cellulaire et intracellulaire. Les **huit hypothèses** évoquées pour expliquer les mécanismes du vieillissement **sont parfaitement compatibles avec la théorie de l'encrassement**. Celui-ci peut agir :

- * Directement, **en bloquant de nombreux rouages** dans la matrice extra-cellulaire et dans la cellule.
- * Indirectement, car les processus d'épuration des déchets consomment de l'énergie, ce qui produit **une quantité excessive de radicaux libres**, dont on connaît le pouvoir destructeur.

Place du régime hypotoxique

Le mode nutritionnel que je préconise est **souvent efficace sur de nombreuses maladies qui affectent la vieillesse et abrègent la durée de vie** :

- * Athérosclérose.
- * Cancer (nous le verrons plus loin).
- * Auto-immunité.
- * Diabète de la maturité.
- * Allergie dans ses formes graves.

De plus, nous avons vu qu'il prévient la maladie d'Alzheimer et la maladie des corps de Lewy, causes majeures des démences séniles.

On peut donc s'attendre à ce que **cette diététique bien choisie allonge la durée de vie moyenne** et peut être la durée de vie maximale. Ceci ne pourra être vérifié que dans quelques décennies. Toutefois la nutriprévention ne prétend pas régler tous les problèmes du vieillissement, et ceci pour deux raisons :

- 1) **Manger de façon idéale est irréalisable**, en raison de la pollution généralisée du sol, de l'air et de l'eau.
- 2) **D'autres facteurs de l'environnement** indépendants de l'alimentation peuvent écourter la longévité humaine. Les agressions perpétrées contre l'écologie seront développées dans le dernier chapitre de cet ouvrage.

E. PROBLÈMES DES SPORTIFS

La pratique des sports est devenue de plus en plus répandue. C'est une excellente chose car, nous l'avons vu, un exercice physique régulier fait gagner de précieuses années de vie.

Toutefois, **pour les sportifs de haut niveau** qui consacrent une grande partie de leur temps aux entraînements et aux compétitions, certains problèmes se posent :

1) La sollicitation répétée des muscles, des tendons et des articulations entraîne fréquemment des accidents : **déchirures musculaires, douleurs ou rupture des tendons, arthrose précoce de certains sites**. Ces accidents sont souvent récidivants. Combien de champions ont vu leur carrière souvent interrompue et parfois précocement arrêtée par ces blessures !

2) **À partir de 30 ans, les performances athlétiques baissent progressivement**. La multiplication des entraînements et/ou la prise de produits dopants ne peuvent empêcher cette évolution inexorable.

On attribue ordinairement le premier phénomène à un usage des muscles, des tendons et des articulations beaucoup plus important que chez un non sportif. Quant au second phénomène, il est considéré comme l'expression d'un vieillissement normal. Je prétends que ces deux problèmes sont **considérablement aggravés par un encrassement d'origine alimentaire**.

Le dépôt progressif de molécules incassables dans les myocytes, les tendinocytes et les chondrocytes fragilise les muscles, les tendons et les cartilages. **Le régime hypotoxique peut inverser ce processus**. Il fait souvent disparaître les douleurs et accélère souvent la réparation des lésions. Je citerai l'exemple d'un amateur de voile et de ski, mangeant trop et mangeant mal, qui fut victime **d'une rupture spontanée du tendon d'Achille**. Il adopte alors mes principes diététiques. 15 jours plus tard, la cicatrisation du tendon s'accélère et il se rétablit dans un délai bref, à la surprise de ses médecins.

Quant à la diminution des performances aux abords de la trentaine, elle traduit une altération débutante du muscle cardiaque, des capacités respiratoires et des parois artérielles. **Les apports d'oxygène et de glucose commencent à baisser**. L'exercice physique, même intensif, ne peut pas éliminer toutes les substances toxiques accumulées par le corps humain. Certaines molécules incassables par les enzymes sont inexpugnables tant que l'alimentation reste « moderne ».

Les régimes alimentaires proposés aux sportifs privilégient les sucres lents, comme les pâtes, et restreignent les corps gras et les viandes. Ils contiennent en assez grande quantité des céréales mutées, des produits laitiers et des produits cuits. Ils permettent d'obtenir de bonnes performances pendant une dizaine d'années, mais ils sont impuissants contre le déclin de la trentaine.

Cette évolution n'est pourtant pas aussi inexorable qu'on le croit. **L'adoption de l'alimentation originelle provoque un véritable rajeunissement**. Sans doute parce qu'elle dégrasse les tissus, les organes et surtout les artères. Les performances sportives, non seulement se rétablissent, mais même s'améliorent le plus souvent nettement. C'est ce que j'ai observé systématiquement chez **dix sportifs de moyen niveau**, pratiquant généralement des activités d'endurance : triathlon, marathon, cross. **Il serait donc fort intéressant de tester ma méthode chez des sportifs de haut niveau,**

en début, en milieu ou en fin de carrière : athlètes, nageurs, cyclistes, footballeurs, rugbymen, tennismen, etc.

Le témoignage d'une sportive illustrera mes propos :

Observation SPO 3

Mme L..., est l'épouse d'un patient venu me consulter pour une colite, une duodénite et surtout une spondylarthrite ankylosante et qui a guéri tous ses maux grâce au **régime alimentaire originel**. En septembre 2000, bien qu'elle n'ait aucun ennui de santé, Mme L... décide d'adopter ce mode nutritionnel dont elle a compris l'intérêt. **Elle le pratique fort bien**, ne le trouve pas contraignant et ne fait presque jamais d'entorses.

Mme L..., alors âgée de 39 ans et présentant des dons pour la **course à pied**, opte pour le **cross**. Elle s'entraîne trois ou quatre fois par semaine et dispute une compétition chaque mois. **Elle progresse à une vitesse incroyable**. Deux ans plus tard, elle est systématiquement sur le podium dans sa catégorie, celle des vétérans et dans les cinq premières, toutes catégories confondues. Elle gagne enfin une épreuve, à 41 ans, devançant des concurrents qui ont 10 ou 20 ans de moins qu'elle.

Cette **ascension des résultats sportifs** est confirmée par des **mesures scientifiques**. Mme L..., a eu l'heureuse idée d'effectuer un test d'effort en mars 2000, soit après 7 mois de régime, et un second en juin 2002, 15 mois plus tard. À la stupéfaction du médecin du sport, **les tests d'endurance et de puissance aérobie ont augmenté de 23 %** entre le premier et le second contrôle.

Commentaires

1) L'entraînement régulier mis en œuvre par Mme L... n'a qu'un rôle limité dans cette évolution. Il ne s'agit pas en effet d'une banale amélioration, mais d'une **métamorphose**.

2) La seule explication logique est le **décrassage progressif de l'organisme par une alimentation bien choisie**. On n'observe jamais un gain de 23 % dans les explorations fonctionnelles chez un sportif vétérans qui mange « moderne ». C'est donc le changement nutritionnel qui s'est avéré décisif.

CHAPITRE 23

CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES CANCERS

« Le cancer n'est pas une fatalité. »

Professeur Henri JOYEUX.

« Parmi les causes du cancer, l'alimentation occupe une place importante. »

Professeur Henri JOYEUX.

A. DEFINITION

Les **cancers** correspondent à la **prolifération non contrôlée de cellules dites malignes**, en raison de certains caractères anormaux. La prolifération peut rester localisée (**tumeur**) ou se propager dans d'autres sites, soit par voie lymphatique (**envahissement ganglionnaire**), soit par voie sanguine (**métastases**). Les **leucémies** sont des cancers affectant une des lignées qui donnent naissance aux cellules du sang.

Les cancers et les leucémies sont des maladies de l'ADN. Certains gènes présentent des anomalies existant déjà dans l'œuf initial pour les rares cancers héréditaires et apparaissant sur certaines cellules au cours de la vie pour les nombreux cancers acquis. Ceci signifie que **des gènes de structure normale au départ se sont modifiés.**

Les cancers et les leucémies sont dues à des **anomalies génétiques touchant une cellule. Au moins deux modifications et souvent davantage, en général quatre**, sont nécessaires pour que la cellule devienne maligne (CAVENÉE et WHITE 1995). La cellule perd sa forme spécifique, ne réagit plus aux signaux extérieurs, en particulier aux signaux d'inhibition de la croissance (PAUL et REGULIER 2001). Elle se multiplie exagérément, ainsi que ses descendantes. **Une seule cellule maligne peut être à la base d'un cancer ou d'une leucémie** (GLAICHENHAUS 1986) (FAVROT 1997). L'ordre de fréquence des cancers en France est présenté sur le tableau XXVII (DOHOLLOU 1995).

Tableau XXVII - **CLASSEMENT DES CANCERS
PAR ORDRE DE FRÉQUENCE EN FRANCE**

CHEZ LES HOMMES	CHEZ LES FEMMES
1) Poumon	1) Sein
2) Bouche/Pharynx/Œsophage/Larynx	2) Utérus
3) Prostate	3) Colon/Rectum
4) Colon/Rectum	4) Ovaire
5) Estomac	5) Poumon
6) Pancréas	6) Bouche/Pharynx/Œsophage/Larynx
7) Vessie	7) Estomac

Métastases d'un cancer primitif inconnu dans 5 à 10 % des cas.

B. LES GENES DU CANCER

1. Les gènes directement responsables

Ce sont les gènes dont les modifications aboutissent directement au développement d'un cancer. Tous les gènes ne sont pas dangereux, mais seulement ceux de cinq catégories.

a) *Les oncogènes*

Pour aller de l'œuf initial à l'être humain définitif, puis pour remplacer au cours de la vie les cellules sénescents, les cellules doivent proliférer et se différencier. Ces phénomènes sont gouvernées par certains gènes nommés **oncogènes**, dont plusieurs dizaines ont été identifiés (KRONTIRIS 1995). Parmi les principaux oncogènes, citons *myc*, *ras*, *jun*, *fos*, *mdm2*, *Rb* et *b* caténine.

Chaque oncogène code pour **une protéine qui intervient pour favoriser un signal de transduction**. Ainsi, lorsqu'un facteur de croissance ou une hormone se fixe sur son récepteur membranaire, la protéine codée par l'oncogène permet la transmission du signal jusqu'à l'ADN dans le noyau.

b) *Les gènes suppresseurs de tumeur.*

Ce sont des gènes qui s'opposent à la transformation maligne de la cellule, souvent **en contrôlant l'activité des oncogènes**. De nombreux anti-oncogènes ont été identifiés (SKUSE et LUDLOW 1995), parmi lesquels :

- * BRCA1 et BRCA2 qui protègent contre le cancer du sein.
- * APC et DCC qui protègent contre le cancer du colon.
- * RB1 qui protège contre le rétinoblastome.
- * p15, p16, p18, p21 et p27 qui s'opposent à la phosphorylation de la protéine Rb.

c) *Les gènes activant ou bloquant l'apoptose*

L'apoptose est un **suicide programmé** par l'émission de certains signaux, qui permet à l'organisme de se débarrasser de certaines cellules inutiles ou dangereuses et parmi ces dernières, les cellules s'orientant vers la malignité. L'apoptose est contrôlée génétiquement (GOROCHOV et KARMOCHKINE 1995). Parmi les gènes inducteurs, on connaît *Fas* ou *Apo-1*, *c-myc*, *c-fos*, *c-jun* et *p53*. L'importance de *p53* doit être soulignée, car ce gène est altéré dans près de 50 % des cancers. Parmi les gènes inhibiteurs, on connaît *bcl-2* et *bcl-XL*. Pour plus de renseignements, se reporter à la figure 58.

Des expériences chez le rat (SUE et coll. 2002) ont révélé que les capacités des cellules à entrer en apoptose diminuaient avec l'âge. C'est sans doute une des raisons pour lesquelles le risque de cancer s'accroît avec le vieillissement.

d) *Les gènes réparateurs de l'ADN*

Le **maintien de la structure de l'ADN** est obtenu grâce à l'action de certaines enzymes récemment découvertes qui constituent le **système de réparation des mésappariements (SRM)**. Pendant la mitose, l'ADN est répliqué par les ADN polymérases. Des erreurs peuvent alors se produire, en particulier le remplacement d'une base par une autre (mutation ponctuelle). Ces anomalies sont reconnues et réparées par les enzymes du SRM : Mut S, Mut I, Mut U et Mut H. (RADMAN et coll. 1994). Ces enzymes sont codées par des gènes dits réparateurs de l'ADN.

e) *Les gènes des télomérases*

Les télomères sont les extrémités des chromosomes. Ils sont constitués chez l'homme par des milliers de répétitions de la séquence TTAGGG. Lors de la division cellulaire, l'ADN est répliqué en entier, mais les télomères ne sont pas totalement reconstitués. Dans les cellules somatiques humaines normales, les télomères se raccourcissent à chaque mitose. Au bout d'un certain nombre de divisions cellulaires, les télomères ont tellement diminué de longueur que l'ADN polymérase ne peut plus se mettre en place pour transcrire les gènes proches du télomère. Toute nouvelle mitose est impossible (GREIDER et BLACKBURN 1996).

Ce raccourcissement des télomères constitue donc un obstacle à la formation d'un cancer. L'hormone capable de synthétiser les télomères constitue **la télomérase**. Elle est **inactivée dans les cellules humaines normales**.

2. Les gènes intervenant indirectement

Un dysfonctionnement de ces gènes ne crée pas directement un cancer, mais favorise une modification des gènes directement dangereux.

a) *Les gènes chargés de procéder au catabolisme des agents cancérigènes exogènes*

Il faut citer ici les **monoxygénases dépendant des cytochromes P450**, chargées d'oxyder les substances cancérigènes (WOLF et coll. 1994). Ce processus est suivi d'une sulfo ou d'une glycuconjugaison, puis de l'élimination du produit nocif. D'autres enzymes interviennent : les glutathion S transférases et les N acétyl transférases (JUNIEN 2001) (Mucci et coll. 2001).

Il faut aussi mentionner les **enzymes qui éliminent les radicaux libres** (chapitre 8) : superoxyde dismutase cytoplasmique, superoxyde dismutase mitochondriale, catalase et glutathion peroxydase.

b) *Les gènes codant pour les facteurs de croissance*

Les facteurs de croissance sont **nombreux** :

- * EGF (epithelial growth factor).
- * FGF (fibroblast growth factor).

- * PDGF (platelet derived growth factor).
- * TGF β (transforming growth factor β).
- etc.

c) *Les gènes codant pour certaines hormones*

Les plus redoutables sont les **œstrogènes** qui ont des récepteurs sur les cellules de la muqueuse utérine (endomètre) et sur les cellules des glandes mammaires. Ils ne semblent pas capables à eux seuls de générer un cancer du corps utérin ou du sein. Mais ils facilitent l'action des oncogènes. Et lorsque la tumeur est formée, ils accélèrent grandement son développement (JOYEUX 1997).

De manière analogue, les **androgènes** ne créent sans doute pas à eux seuls un cancer de la prostate, mais quand celui-ci existe, ils favorisent son extension et sa dissémination métastatique.

C. LES ANOMALIES GÉNÉTIQUES CONDUISANT À LA TRANSFORMATION MALIGNE D'UNE CELLULE

1. Analyse des modifications génétiques

Les anomalies **vont frapper successivement plusieurs gènes directement responsables** parmi ceux énumérés plus haut. Les changements sont de plusieurs ordres :

a) *Délétion*

Disparition d'un fragment de chromosome contenant un gène important, par exemple **p53**. Ce gène code pour la protéine p53, qui est produite en quantité importante dans une cellule dont l'ADN est endommagé et qui provoque une apoptose. La perte du gène p53 empêche ce phénomène salvateur et laisse survivre la cellule dangereuse (MAY et MAY 1995).

b) *Mutation*

Remplacement d'une base de l'ADN par une autre, pouvant par exemple rendre inactif le gène **p53** ou rendre trop actif le gène de la **téломérase** (HABER 1995). Dans une cellule cancéreuse, la télomérase reste active, permettant une prolifération sans limites.

c) *Remaniement chromosomique*

Ce phénomène est fréquemment observé dans les leucémies. Le chromosome de Philadelphie, translocation entre chromosome 9 et chromosome 22, en est un exemple. L'oncogène *c-sis* va du chromosome 22 au chromosome 9 et l'oncogène *c-abl* va du chromosome 9 au chromosome 22. Sur le chromosome 22, *abl* fusionne avec le gène normal *bcr* pour créer un gène nouveau **bcr/abl**. Mais, alors que *bcr* codait pour une tyrosine kinase inoffensive au poids moléculaire de 145 KD, *bcr/abl* code pour une tyrosine kinase cancérogène, produite plus abondamment et au poids moléculaire de 210 KD, exerçant un effet antiapoptose.

Ces remaniements peuvent libérer un oncogène en le séparant du gène suppresseur du tumeur qui le régulait. Il existe une remarquable coïncidence entre la localisation des oncogènes humains et les points de cassure chro-

mosomiques constatés au cours des affections malignes (PHILIP et coll. 1984). Des anomalies autres que les translocations sont possibles : inversions péricentriques par exemple.

d) *Amplification excessive*

Avec multiplication par 10 ou par 100 des copies d'un gène.

e) *Instabilité génique*

Observée parfois dans certains cancers, comme celui du colon/rectum, elle peut revêtir deux aspects (LAURENT-PUIG et BLONS 2001) :

* **Instabilité des microsatellites**, régions non codantes de l'ADN, constituées de la même séquence répétée plusieurs fois, elle est la conséquence d'une altération des gènes réparateurs de l'ADN.

* **Instabilité de la ségrégation des chromosomes**, débouchant sur un nombre anormal de chromosomes. Elle est la conséquence de mutations du gène APC.

Les cinq modifications que je viens de décrire se situent à un stade déjà avancé. On peut se demander ce qui c'est passé à un stade plus précoce. BEUANSKI (in NORDAU et BEUANSKI 1996) propose, avec de solides arguments, que **la première lésion soit une déstabilisation de l'ADN bicaténaire**. Des substances cancérogènes et/ou des radicaux libres viendraient rompre les liaisons hydrogènes unissant les deux brins d'ADN. Cette rupture rend accessible certains sites promoteurs et modulateurs. D'autres **cancérogènes** vont se fixer sur ces sites, entraînant une expression exagérée de certains gènes ou réduisant au silence d'autres gènes. Des **radicaux libres** s'engouffrent dans les brèches, faisant sauter des bases puriques et pyrimidiques ou des nucléotides, pouvant casser définitivement le brin d'ADN. La déstabilisation de l'ADN conduit ainsi aux altérations génétiques et chromosomiques.

2. Conséquences des modifications génétiques

Elles vont aboutir à **plusieurs des événements suivants** :

- * Activation d'un ou plusieurs oncogènes.
- * Déficit d'un ou plusieurs suppresseurs de tumeur.
- * Déficit de gènes activant l'apoptose.
- * Activation de gènes inhibant l'apoptose.
- * Déficit de gènes réparateurs de l'ADN.
- * Activation des gènes des télomérases.

Ce qui se traduit :

* Soit par la **production de protéines anormales**.

* Soit, beaucoup plus rarement, par la **production en excès de protéines normales**.

À ces anomalies de la production peuvent s'ajouter des **anomalies de la lyse des protéines** (FERRARA et coll. 2001) :

- * Dégradation insuffisante de protéines maléfiques.
- * Dégradation accélérée de protéines bénéfiques.

Ces protéines vont perturber les systèmes qui contrôlent la multiplication et la maturation des cellules. J'en donnerai deux exemples :

- * Certaines protéines anormales vont provoquer une hyperméthylation

des gènes suppresseurs de tumeur (DI CROCE et coll. 2002), ce qui bloque leur expression.

* D'autres protéines anormales vont induire une activation trop forte du facteur de transcription NF-KB et une production exagérée de cycline D1 (TONGO-GEYMAYER et DOPPLER 2001), ce qui conduit à un excès de mitoses.

L'aboutissement final est la **transformation maligne de la cellule**.

D. CANCERS HÉRÉDITAIRES ET CANCERS ACQUIS

1. Les cancers héréditaires

On entend par cancers héréditaires ceux où le caractère familial est net avec une **susceptibilité reposant sur un seul gène pathologique, transmis à la descendance sur un mode simple : dominant ou récessif**.

Les anomalies génétiques engendrant les cancers ne sont héréditaires que dans 5 % à 10 % **des cas** (SOBOL 1993). On classe dans les cancers héréditaires :

- * 35 % des rétinoblastomes.
- * 35 % des cancers médullaires de la thyroïde.
- * 7 % des cancers du sein.
- * 4 % des cancers du colon.

La plupart des gènes pathologiques sont aujourd'hui identifiés (voir revue générale par JANIN 1995).

2. Les cancers acquis

Je désigne sous ce terme les cancers n'offrant **aucun caractère familial net**. Ils constituent la **grande majorité, entre 90 et 95 %**. Ils ne sont pas induits par un seul gène pathologique. Ceci ne veut pas dire que des gènes de susceptibilité n'interviennent pas. Mais **ces gènes sont multiples** et n'engendrent pas à eux seuls le cancer. Ils sont **seulement favorisants**. Il s'agit des gènes intervenant indirectement, qui ont été cités plus haut (WOLF et coll. 1994). C'est la conjonction de ces gènes avec certains facteurs de l'environnement qui va aboutir au développement des cellules malignes.

Considérons par exemple les radicaux libres (RL) (voir chapitre 8). Un excès de RL peut provoquer des lésions au niveau de l'ADN, et par suite faciliter la cancérisation d'une cellule. Un déficit quantitatif ou qualitatif des enzymes protectrices contre les RL favorise l'action nocive de ceux-ci. On a ici la conjonction de deux éléments :

* Certains facteurs de l'environnement, toxiques ou alimentaires, qui entraînent la formation d'un excès de RL.

* Certains facteurs génétiques, tels qu'une carence des enzymes protectrices contre les RL.

E. CONSTITUTION D'UN CANCER

Elle se fait en plusieurs stades :

1. Formation de la cellule maligne initiale

Nous avons analysé plus haut les multiples modifications génétiques qui entraînent la création de la cellule cancéreuse. Il faut ajouter deux précisions :

1° Les anomalies génétiques apparaissent successivement. La cellule ne devient pas maligne d'emblée, mais passe par **plusieurs stades** (CAVENÉE et WHITE 1995) :

* Première mutation : cellule apparemment normale, mais tendant à une prolifération excessive.

* Deuxième mutation : cellule apparemment normale, mais avec une prolifération nettement excessive.

* Troisième mutation : prolifération plus rapide et changement de forme de la cellule.

* Quatrième mutation : cellule maligne, totalement anormale, échappant à tout contrôle.

Ce processus est souvent **très long**, étalé sur plusieurs années. J'en donnerai deux exemples, empruntés à CAVENÉE et WHITE (1995) :

1° Celui de l'**épithélioma du colon** :

Tissu normal => perte du gène APC sur le chromosome 5 => petit polype bénin => mutation sur l'oncogène ras sur le chromosome 12 => gros polype bénin => perte du gène p53 sur le chromosome 17 et du gène DCC sur le chromosome 18 => cancer du colon.

2° Celui d'une tumeur cérébrale, l'**astrocytome** :

Tissu normal => perte du gène p53 sur le chromosome 17 => tumeur à un stade initial => perte d'un groupe de gènes sur le chromosome 9 => tumeur plus avancée => apparition de gènes surnuméraires codant le facteur de croissance épidermique sur le chromosome 7 et perte d'une copie du chromosome 10 => Astrocytome.

3° Il est probable que des cellules malignes se développent assez fréquemment dans l'organisme humain. Mais elles sont généralement éliminées par des cellules NK et des lymphocytes T CD8, chargés de la **surveillance immunologique des cancers**.

2. Formation de la tumeur maligne

Une cellule précancéreuse ou cancéreuse, ayant échappé à la surveillance immunologique, va se **multiplier** pour donner une tumeur de volume croissant.

Une cellule maligne peut se répliquer sans limites, en raison de certaines modifications :

* Des altérations des gènes des protéines tyrosine kinases (PTKs) vont dérégler les fonctions des protéines PTKs, qui sont régulatrices de la transduction intracellulaire de signaux (BLUME-JENSEN et HUNTER 2001).

* La cellule cancéreuse ne reçoit plus les signaux d'apoptose, devient insensible aux signaux inhibiteurs de croissance et produit ses propres signaux qui la poussent à proliférer (PAUL et RÉGULIER 2001).

* Le **cancer est assimilable à une maladie de la signalisation** (MAILLARD 2002). Des signaux normaux ne passent plus, alors que des signaux erronés sont transmis.

* Les mutations du gène APC entraînent l'apparition de centrosomes multiples et d'un excès de microtubules (MARX 2001). **Les mitoses sont**

non seulement accélérées, mais anarchiques, car elles sont sous la dépendance des centrosomes.

Il faut **plusieurs mois ou plusieurs années** pour que la tumeur atteigne un volume suffisant **pour devenir perceptible**, soit à l'examen clinique, soit par l'imagerie médicale, soit par la sécrétion de marqueurs tumoraux.

Tant que les cellules malignes sont peu nombreuses, elles peuvent encore être détruites par les cellules NK et les lymphocytes T CD8. Une tumeur ne peut grossir au-delà de quelques millimètres cubes sans un apport d'oxygène et de substances nutritives fournis par des vaisseaux sanguins. Ceux-ci vont être créés par néoangiogénèse, processus dont je vais parler avec les métastases.

3. Métastases

Ce sont des **tumeurs secondaires** qui se développent à distance de la tumeur primitive, dont les **cellules ont essaimé par voie sanguine** dans diverses régions de l'organisme. Les métastases constituent le principal danger et la **cause majeure de mort** dans les cancers. La capacité à métastaser n'est pas donnée à tous les cancers. Ainsi au niveau de la peau, l'épithélioma basocellulaire ne métastase jamais et est donc rarement dangereux. Au contraire, le mélanome métastase aisément et, s'il n'est pas rapidement éradiqué, s'avère redoutable.

Pour métastaser, les cellules tumorales, par exemple des cellules épithéliales, doivent franchir **de nombreuses étapes** (BIECHE et LIDEREAU 1996a et 1996b) :

1) **Quitter leur point d'ancrage** sur la matrice extracellulaire, sur la membrane basale ou sur d'autres cellules, et ceci est une différence majeure avec les cellules saines (RUOSLAHTI 1996) :

* Les cellules normales ont besoin d'être ancrées à la matrice extracellulaire, sur la membrane basale ou sur d'autres cellules pour survivre et proliférer. Sinon elles entrent en apoptose. Elles portent des molécules d'adhésion qui leur imposent de se fixer sur un tissu précis.

* Les cellules cancéreuses n'ont pas besoin d'être ancrées pour survivre. Les oncogènes produiraient des protéines transmettant au noyau un message erroné, indiquant que la cellule est correctement ancrée, alors qu'elle ne l'est plus.

2) **Dégrader la membrane basale ou la matrice extracellulaire**, et c'est encore une propriété qui les distingue des cellules saines (RUOSLAHTI 1996) :

* Les cellules épithéliales normales sont séparées du reste de l'organisme par une membrane basale qu'elles ne franchissent jamais. Elles produisent peu de métalloprotéases et beaucoup d'inhibiteurs de ces enzymes.

* Les cellules épithéliales cancéreuses peuvent dissoudre la membrane basale grâce à d'abondantes protéases : plasmine, cathepsine D, héparanases, chondroitinases et surtout **metalloprotéases**. Ces métalloprotéases sont produites par les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules de la réponse inflammatoire, sous l'impulsion de **signaux activateurs émis par les cellules malignes** (ZUCKER et CAO 2001).

3) **Traverser la membrane basale ou la matrice extracellulaire** pour passer dans le tissu conjonctif, ce qui nécessite une **mobilité**, autorisée par

l'acquisition de certaines molécules d'adhésion (cadhérines, intégrines, selectines, protéoglycane CD44 et adressines) et par des modifications de l'actine du cytosquelette.

4) **Se multiplier dans le tissu conjonctif**, en émettant des facteurs de croissance qui suscitent des modifications du tissu conjonctif appelées **stroma réaction**, avec formation d'un tissu de soutien qui comprend des cellules mésenchymateuses, des cellules inflammatoires et des néovaisseaux. La **néoangiogénèse** est déclenchée par certains facteurs de croissance : FGF 1 (fibroblast growth factor 1), FGF 2, VEGF (vascular endothélial), PDGF (platelet derived) et angiogénine (THIERY et SASTRE-GARAU 1995).

5) **Passer dans la circulation lymphatique ou sanguine**, ce qui est obtenu, soit par effraction de la paroi d'un vaisseau grâce aux protéases, soit par entrée dans les néocapillaires en cours de formation. Dans le sang, les cellules cancéreuses sont vulnérables. Moins de une sur 10 000 survit.

6) **Ressortir de la circulation au niveau d'un capillaire**, ce qui demande une adhérence à l'épithélium capillaire, possible grâce à des molécules spécialisées comme les intégrines. Les cellules cancéreuses ressortent le plus souvent au niveau des **poumons** et du **foie**, parfois au niveau des **os**. Mais elles peuvent gagner bien d'autres tissus. Un système d'adressage moléculaire présent à la surface des cellules semble déterminer le site de métastase.

Ainsi, dans le cancer du sein, les cellules malignes expriment fortement à leur surface le récepteur de chemokines CXCR4. Or les chemokines se liant à ce récepteur, comme CXCL12, sont libérées en grande quantité par les poumons, la moelle osseuse et le foie, en quantité beaucoup plus faible par les reins et le cerveau (LIOTTA 2001) (MURPHY 2001). C'est pourquoi **les métastases du cancer du sein sont essentiellement pulmonaires, médullaires et hépatiques**.

7) **Se multiplier pour constituer un nodule métastatique**, processus où interviennent à nouveau les facteurs de croissance et la fabrication de néovaisseaux.

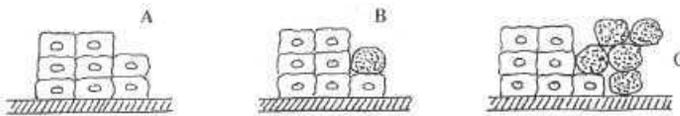
Les diverses étapes de l'évolution d'un cancer sont représentées sur la figure 77.

Pour aider au diagnostic précoce, au pronostic et à la surveillance des cancers, on dispose de **marqueurs tumoraux**. Je me limiterai ici aux marqueurs dosés dans le sérum. Bien qu'aucun ne soit parfait, ils donnent cependant **une idée approximative du nombre de cellules tumorales** (PIPERNO-NEUMANN 1996).

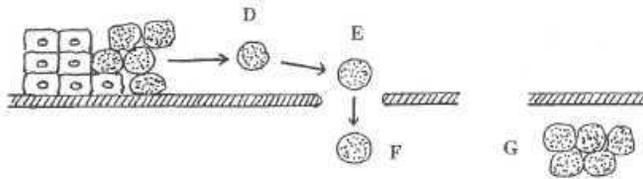
Les marqueurs tumoraux sont des protéines synthétisées en faibles quantités ou seulement très tôt dans l'existence chez l'individu normal, fabriquées en quantités élevées ou de façon intempestive chez le cancéreux (NORDAU et BELJANSKI 1996). Ils sont synthétisés par la tumeur ou par des tissus normaux, en réponse à l'invasion des cellules malignes. L'élévation du taux peut s'observer dans des pathologies bénignes, mais au-dessus d'un certain seuil, elle devient synonyme de cancer.

Chaque marqueur correspond à un type de cancer ou à un nombre limité de types de cancer (PAMIES et CRAWFORD 1996). Ainsi le taux de CA-15.3 est très utile pour suivre l'évolution du cancer du sein, alors que le

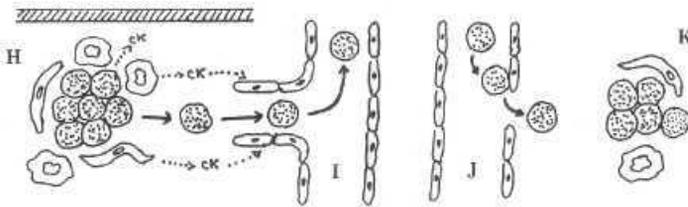
Figure 77 - **LES ÉTAPES DANS L'ÉVOLUTION D'UN CANCER**



A - Des cellules épithéliales normales reposent sur une membrane basale. **B** - Une cellule devient maligne (pointillés). **C** - La cellule maligne se multiplie.



D - Une cellule maligne se détache de la tumeur primitive. **E** - Elle gagne la membrane basale qu'elle dégrade à l'aide de protéases. **F** - Elle passe dans le tissu conjonctif. **G** - Elle se multiplie.



H - Les cellules tumorales s'entourent d'un tissu de soutien, comprenant des fibroblastes et des macrophages. Toutes ces cellules émettent des cytokines (ck) qui induisent une néoangiogénèse. **I** - Des cellules tumorales passent dans les capillaires. **J** - Les cellules survivantes transportées loin de la tumeur primitive sortent des capillaires. **K** - Elles sont à la base du développement d'un nodule métastatique.

taux de PSA est employé pour surveiller le cancer de la prostate. Les principaux marqueurs tumoraux sont rassemblés sur le tableau XXVIII.

F. FACTEURS DE L'ENVIRONNEMENT ET CANCERS

Les **agents de l'environnement** ont un rôle essentiel dans le développement des cancers acquis. Plusieurs types d'agents ont été incriminés :

1. Les radiations

Certains cancers et en particulier certaines leucémies sont beaucoup plus répandues chez les sujets exposés aux radiations atomiques (Japonais lors des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki) ou aux rayons X (radiologues avant la mise au point des méthodes modernes de protection).

Tableau XXVIII - PRINCIPAUX MARQUEURS TUMORAUX SÉRIQUES

MARQUEURS	CANCERS CORRESPONDANTS
ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire)	Colon/Rectum Sein Poumon Thyroïde Métastases hépatiques
AFP (Alpha Foeto Protéine)	Foie Testicule (non séminome)
NSE (Neuron Specific Enolase)	Poumon (petites cellules) Neuroblastome
PSA (Prostate Specific Antigen)	Prostate
Cyfra 21-1	Poumon (épidermoïde)
BHCG (Beta Human Choriogonadotrophin)	Testicule (non séminome)
CA-125	Ovaire
CA-19,9	Pancréas Tube digestif
CA-15,3	Sein

L'abréviation CA signifie Cancer

Le mélanome malin affecte beaucoup plus souvent les individus qui exposent trop longuement leur peau aux rayons solaires.

2. Les produits chimiques

De nombreuses substances sont considérées comme cancérigènes. Des associations (BERGERET et NORMAND 2000) ont été mises en évidence entre :

- * Benzène et hémopathies malignes.
- * Acide chromique et cancer bronchopulmonaire.
- * Amines aromatiques et cancer de la vessie.
- * Goudrons et cancers de la peau, du poumon et de la vessie.
- * Arsenic et cancers de la peau, du poumon et du foie (angiosarcome).
- * Amiante et cancer bronchopulmonaire, mésothéliome de la plèvre et du péritoine.
- * Pétrole et cancer de la peau.
- * Nickel et cancers des os de la face, du poumon.
- * Oxyde de fer et cancer bronchopulmonaire.
- * Chlorure de vinyle monomère et angiosarcome du foie.
- * Bischlorométhyle ether et cancer bronchopulmonaire.
- * Dérivés nitrés et glioblastome.

Les solvants, les organochlorés et les pesticides ont aussi été accusés. Quant au tabac, il contient de nombreuses substances dangereuses (nitroso-

mides, benzopyrène, benzoanthracène, goudrons, etc.) et il favorise la survenue de cancers du poumon et de divers cancers du tube digestif.

3. Les virus

La responsabilité des virus a été prouvée dans certaines variétés de cancer (VOUSDEN et FARRELL 1994) (GESSAIN 2000) (KUPER et coll. 2000) :

* Le virus Epstein-Barr est impliqué dans le lymphome de Burkitt et dans le cancer du nasopharynx.

* Certains papillomavirus, les numéros 16 et 18 surtout, augmentent le risque de cancer du col utérin.

* Les virus des hépatites B et C favorisent le cancer du foie.

* Le virus HTLV-1 intervient dans la leucémie T de l'adulte.

* L'herpès virus HHV8 est incriminé dans le sarcome de Kaposi et le lymphome des cavités.

* Les rétrovirus VIH-1 et VIH-2 peuvent se compliquer de sarcome de Kaposi, de lymphome malin non hodgkinien et de carcinome de la conjonctive.

4. Les bactéries non intestinales

Helicobacter pylori, qui peut vivre dans le mucus gastrique, est responsable de certains cancers de l'estomac (GOODWIN 1993).

Les radiations, les produits chimiques, les virus et les bactéries non intestinales ne peuvent guère expliquer qu'un tiers **environ des cancers acquis**. Pour les deux tiers restants, il me paraît logique de faire appel aux déchets bactériens et alimentaires d'origine intestinale et découlant de la nutrition moderne. Je développerai plus loin cette hypothèse.

G. TRAITEMENT DES CANCERS

1. Les moyens thérapeutiques classiques

Une bonne revue générale en a été faite par HELLMA et VOKES (1996). Ces moyens sont **multiples et souvent associés** :

a) *La chirurgie*

Elle est rapide et efficace, mais elle a :

* Des limites, car elle ne garantit pas l'absence de métastases.

* Des inconvénients, car elle enlève aussi des tissus sains et parfois un organe entier.

* Des barrières, car elle n'est plus applicable quand le cancer a infiltré une structure vitale.

* Des risques de séquelles, comme un anus artificiel dans certains cancers du rectum, comme un œdème du bras avec épisodes de lymphangite après curage des ganglions axillaires dans les cancers du sein.

b) *La radiothérapie*

Réalisée par émission de rayons X et de rayons γ , elle peut tuer directement les cellules malignes ou induire leur apoptose. Plus efficace que la chirurgie dans certains cas, elle ne peut rien contre les métastases disséminées.

Bien qu'elle soit de plus en plus précise, de mieux en mieux centrée sur les cellules malignes, grâce aux progrès des techniques, elle abîme un certain nombre de cellules normales qui peuvent mourir à plus ou moins longue échéance, avec apparition de séquelles.

c) *La chimiothérapie*

Elle emploie plusieurs variétés de médicaments :

* Les **antimétabolites** qui se substituent à des substances indispensables à la cellule. Ainsi le méthotrexate prend la place de l'acide folique, ce qui empêche la synthèse de l'ADN.

* Les **inhibiteurs de la topoisomérase**, enzyme nécessaire à la séparation des deux brins de l'ADN, processus obligatoire en cas de mitose.

* Les **agents alkylants**, qui se lient aux bases de l'ADN et introduisent des défauts dans la structure normale de la double hélice.

* Les **alcaloïdes végétaux** qui se lient à la tubuline, entravant la bonne marche de la division cellulaire.

La chimiothérapie est efficace à un degré variable dans certains cancers, inefficace dans d'autres cancers. Elle a d'importants inconvénients dont je parlerai plus loin.

d) *L'hormonothérapie*

Elle a sa place dans les tumeurs hormonodépendantes :

* **Antioestrogènes** dans le cancer du sein, tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase (DOWSETT et HOWELL 2002).

* **Antiandrogènes** dans le cancer de la prostate, LHRH, diethylstilboestrol ou antiandrogènes non stéroïdiens (SEIDENFELD et coll. 2000).

e) *L'immunothérapie*

Elle vise à augmenter les capacités des lymphocytes T CD8 et des cellules NK, chargés de la surveillance immunologique des cancers. Diverses **cytokines** sont utilisables, en particulier l'IL-2. Malheureusement, l'efficacité de cette technique paraît limitée.

2. Les résultats

Les traitements du cancer sont **souvent efficaces** dans la maladie de **Hodgkin**, dans **certaines leucémies** et dans **certaines cancers solides pris au début**, avant qu'ils aient métastasé : os, testicule, thyroïde, sein, col utérin. Les thérapeutiques classiques permettent, à l'heure actuelle, de **guérir environ 50 % des cancers**. Ces succès incontestables expliquent le relatif optimisme affiché par la plupart des spécialistes. Le grand public a l'impression de progrès lents mais continuels, faisant espérer à moyen terme une maîtrise totale dans la prévention et le traitement des cancers.

Certains médecins sont beaucoup plus pessimistes. Parmi eux se place le professeur SCHWARTZ (1996) qui, dans un article intitulé « **Le cancer résiste à la science** » dresse un constat alarmant. J'ai extrait de ce texte les principales notions :

« Malgré l'énormité des moyens engagés depuis 35 ans par les pays occidentaux, la lutte contre le cancer est un échec. »

« Les progrès de la biologie, des techniques de détection, de la chirurgie, de la radiothérapie et des médicaments n'ont pas entraîné de révolution thérapeutique. **Le cancer ne régresse pas et emporte chaque année près de 150 000 Français** ». En effet, si l'on guérit 50 % des patients, la fréquence de la maladie a doublé en quelques décennies (note de l'auteur).

« La guérison de certains cancers ne diminue pas le nombre de décès, car **certains cancers rebelles aux traitements sont de plus en plus fréquents** : poumon, prostate, foie, cerveau, lymphome, myélome. »

« La plus remarquable des découvertes en chimiothérapie a été, il y a 30 ans, la cisplatine. Mais son efficacité est limitée et il n'existe rien de mieux. »

« L'efficacité de la chimiothérapie est limitée par la capacité des cellules malignes à développer une **résistance aux médicaments antimitotiques**. »

« Les espoirs placés dans l'immunothérapie se sont révélés vains et les perspectives de la thérapie génique paraissent illusoire. »

3. Commentaires

La lutte contre le cancer connaît une réussite plus ou moins grande, selon le stade où elle se situe :

a) Avant le cancer

La **prévention** consiste à éviter les principaux agents cancérigènes : radiations, tabac, virus à transmission sexuelle, produits chimiques. La prévention est **souvent efficace, mais pas toujours**, car il existe tellement de facteurs cancérigènes dans un monde de plus en plus pollué que nul ne peut se dire totalement à l'abri.

b) Au début du cancer

Un **dépistage précoce** est essentiel, car il permet à la **chirurgie** et à la **radiothérapie** d'exercer pleinement leurs effets salvateurs, dans les formes histologiques où elles sont utiles. Le dépistage repose essentiellement sur deux éléments :

* Le **patient lui-même** qui doit être capable de repérer **certains signes alarmants**, par exemple une hémorragie génitale modérée chez la femme après l'acte sexuel qui peut être due à un cancer du col utérin ou une tumeur cutanée foncée ayant tendance à grossir et à saigner qui doit évoquer un mélanome.

* **Les examens systématiques de contrôle** tels que la **mammographie** très indiquée par la détection du cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans, la **biopsie** fort utile pour déceler un cancer du col utérin et la **coloscopie**, essentielle chez les sujets atteints de polypose colique familiale, afin de repérer un polype dégénéré. Les techniques modernes d'imagerie médicale (**scanner, IRM**) ont apporté de nets progrès.

c) Dans le cancer avancé

Quand la tumeur est localement très étendue ou qu'elle s'est propagée à des chaînes ganglionnaires, la chirurgie et la radiothérapie sont encore à tenter, mais les chances de succès sont souvent réduites. Lorsque la tumeur a métastasé à distance, **il ne reste en général que la chimiothérapie**. On connaît aujourd'hui avec une assez bonne précision les cas où la chimiothérapie est inutile et ceux où elle peut agir.

Malheureusement, même dans ses bonnes indications, **la chimiothérapie n'obtient que rarement la guérison dans ces formes graves**. Une situation qui se présente souvent est la suivante : la première cure de chimiothérapie entraîne souvent une diminution de volume des métastases. Mais lors de la seconde cure ou d'une cure ultérieure va généralement survenir une **résistance au traitement**, rendant l'évolution fatale inéluctable. Cette résistance peut provenir de plusieurs causes :

- * Inégalité entre les cellules malignes avec, à chaque cure, destruction des cellules fragiles et **sélection des cellules résistantes**.

- * **Activation de gènes de résistance à la chimiothérapie**. Plusieurs de ces gènes ont été décrits (BIECHE et LIDEREAU 1996a). Le principal est le gène *mdr* qui code pour une « protéine pompe » qui refoule hors de la cellule les molécules médicamenteuses.

- * **Destruction progressive des voies de l'apoptose**. Toutes les médications agissent essentiellement en provoquant un suicide des cellules malignes. Nous avons vu que les voies et les signaux d'apoptose convergeant vers les mitochondries sont nombreux (figure 58). Mais après chaque cure, certaines voies et certains signaux peuvent disparaître dans les cellules survivantes. LEVADE et coll. (1996) ont souligné l'importance de la voie sphingomeline/céramide. Lorsque trop de structures ont disparu, l'apoptose ne peut plus être obtenue et la chimiothérapie échoue.

Un autre inconvénient de la **chimiothérapie** est qu'elle **n'est pas sélective**. Elle déclenche aussi l'apoptose chez les cellules saines (HANNUN 1997). C'est pourquoi **elle est mal supportée et peut s'avérer toxique pour de nombreux organes** (LOWENTHAL et EATON 1996) : moelle osseuse, vaisseaux, tractus digestif, bouche, cœur, foie, système nerveux, poumon, rein, gonades, œil, peau.

Enfin en affaiblissant grandement les défenses immunitaires du patient, **la chimiothérapie peut favoriser le développement d'un deuxième cancer**.

Une méthode nouvelle a récemment été proposée dans le traitement médicamenteux du cancer par BOEHM et coll. (1997). Il s'agit d'**inhibiteurs de l'angiogénèse**, dont le type est l'endostatine. Le principe est logique car, sans la formation de nouveaux vaisseaux, la tumeur maligne ne peut s'étendre. De plus, l'endostatine ne provoque pas de résistance de la part des cellules endothéliales qui lui servent de cibles, malgré la répétition des cures chez la souris. Il reste à présent à mettre au point des médicaments administrables à l'homme.

4. Existe-t-il d'autres voies thérapeutiques ?

BELJANSKI (in NORDAU et BELJANSKI 1996) a sélectionné **certains alcaloïdes**, capables de se fixer électivement sur l'ADN cancéreux déstabilisé et de resserrer les liens entre les deux chaînes. L'auteur a administré ces alcaloïdes à des patients et fait état de certaines guérisons, attestées par les témoignages de ces sujets.

Enfin la **nutrition** mérite beaucoup mieux que le rôle mineur et discret qui lui a été alloué. Elle doit devenir un élément clef de la prévention et du traitement. En effet, la majorité des cancers sont à mon avis dus à un encrassement. Ce sujet constituera le thème du chapitre suivant.

ENCRASSAGE, RÉGIME HYPOTOXIQUE ET CANCERS

« La première chose à faire lorsque nous nous attaquons au processus de vieillissement est de définir une « alimentation soin » qui visera d'abord à décrasser l'organisme en le débarrassant des différentes toxines qu'il a accumulées. »

Docteur Alain BUTNARU et Docteur Daniel SISTER.

« Strictement parlant, le concept de cellule n'est qu'une abstraction morphologique. Du point de vue biologique, il ne peut se concevoir indépendamment du milieu vital cellulaire. »

Professeur Alfred PISCHINGER.

A. LA THEORIE DE L'ENCRASSAGE EST APPLICABLE À DE NOMBREUX CANCERS

1. Quelles sont les substances encrassantes ?

Parmi les agents de l'environnement incriminés dans la genèse des cancers, les radiations et les virus vont directement modifier l'ADN des cellules. Mais les **produits chimiques** et certaines des 4 000 substances contenues dans le **tabac** procèdent à mon avis par encrassage. Et il en est de même pour les **macromolécules bactériennes et alimentaires**, en provenance de l'intestin grêle trop perméable, que j'accuse dans les deux tiers des cancers acquis d'origine inexplicée.

2. L'encrassage extra-cellulaire

L'encrassage du milieu extra-cellulaire **empêche les cellules saines et la matrice extra-cellulaire d'exercer leurs effets régulateurs sur les cellules en cours de cancérisation ou cancéreuses**. Ces effets se font par deux voies :

* **À distance** par des cytokines, premiers messagers se fixant sur des récepteurs membranaires et déclenchant des signaux (chapitre 17).

* **Par contact direct** entre cellules, où sont impliquées les molécules d'adhésion et les jonctions communicantes (chapitre 17).

Or il est bien démontré que **les cellules saines sont souvent capables d'éviter la cancérisation d'une cellule**, soit en la poussant vers l'apoptose,

soit en la ramenant vers la normale (PESCHANSKI 1994). Mieux encore, **une cellule maligne peut, dans certaines conditions, redevenir normale**, comme l'ont constaté DEGOS et coll. (1985). Chaque fois que l'on peut orienter la cellule vers la différenciation, on va freiner ou arrêter sa prolifération.

L'absence d'un signal a parfois un rôle clef dans la transformation d'une cellule saine en cellule leucémique, **le rétablissement du signal** permettant la transformation inverse. Comme l'a rapporté DEGOS (1995), un simple médiateur est capable de mettre en rémission complète certaines variétés de leucémies autrefois considérées comme incurables, c'est le cas de :

* **L'interféron α pour la leucémie à tricholeucocytes.**

* **L'acide tout trans rétinolique pour la leucémie à promyélocytes.**

MESNIL et YAMASAKI (1993) accusent la **fermeture des jonctions communicantes** entre cellules d'être responsable de certaines cancérisations. Certaines substances, comme l'AMP cyclique, l'acide rétinolique, les corticoïdes rétablissent les jonctions et ceci suffit pour rendre normale les cellules malignes.

D'autre part, les processus mis en œuvre par l'organisme pour épurer le milieu extra-cellulaire des macromolécules qui l'encombrent sont générateurs de **radicaux libres**, agressifs pour les cellules voisines et considérés comme cancérogènes.

L'encrassage extra-cellulaire est probablement rarement la cause directe de la formation d'une cellule maligne. Par contre, lorsque la cellule maligne est apparue, il va empêcher son apoptose ou sa normalisation et favoriser sa prolifération incontrôlée.

3. L'encrassage intracellulaire

Il constitue à mon avis la cause majeure de la cancérisation d'une cellule. Certaines macromolécules étrangères entrées à l'intérieur de la cellule, de plus en plus abondantes au fil du temps, **vont progressivement générer, voire bloquer le fonctionnement des divers rouages :**

- * Tyrosine kinases associées aux récepteurs membranaires.
- * Cascades enzymatiques.
- * Voie Ras et autres voies de transduction.
- * Signaux de transcription.
- * ADN nucléaire ou mitochondrial.

L'accumulation de déchets finit par **rompre certains équilibres physiologiques**, avec un déficit de certaines réactions et une exagération compensatrice, mais pathologique, d'autres réactions. Ma conviction est que cet empoisonnement prolongé de la cellule finit par entraîner des **altérations de l'ADN nucléaire** avec en **particulier rupture des liaisons hydrogène entre les deux chaînes d'ADN**, et par provoquer les **anomalies génétiques** (délétions, mutations, remaniements chromosomiques, amplification excessive, instabilité génique) qui conduisent au cancer.

Des travaux récents ont prouvé que certaines molécules exogènes pouvaient pénétrer dans la cellule, aller dans le noyau, se lier à l'ADN et agir sur cet ADN :

* GOTTESFELD et coll. (1997) ont observé que des **polyamides synthétiques** présentaient une affinité pour l'ADN comparable à celle des

protéines naturelles qui se fixent sur l'ADN. Ces polyamides se lient spécifiquement à des séquences cibles sur l'ADN et peuvent contrôler l'expression de certains gènes.

* SCHUBBERT et coll. (1997) ont suivi le parcours **d'ADN de bactériophage** administré par voie orale à la souris. Cet ADN n'est pas totalement dégradé dans le tube digestif. Des fragments de cet ADN peuvent passer dans le sang et on les retrouve dans les cellules épithéliales, les hépatocytes, les lymphocytes B, les lymphocytes T et les macrophages. Cet ADN peut se lier de façon covalente à l'ADN de la souris, déterminant parfois des mutations et des cancers.

La cellule encrassée essaie probablement de se débarrasser des macromolécules exogènes qui l'encombrent. Elle utilise de l'énergie, avec des réactions chimiques aérobies. Des dérivés de l'oxygène sont libérés en excès, les fameux **radicaux libres** capables de léser les divers constituants de la cellule, en particulier l'ADN.

Les mécanismes intimes de la cancérisation seraient donc doubles :

- * **Liaison à l'ADN de molécules nocives.**
- * **Action destructrice de radicaux libres.**

4. L'encrassement des cellules immunes

Les cellules malignes apparues dans un organisme humain devraient normalement être rapidement détruites par les **cellules chargées de la surveillance immunologique des cancers**, c'est-à-dire les **lymphocytes T CD8** et les **cellules NK**. IMAI et coll. (2000) ont bien montré l'importance de ce système de défense, par la mesure de l'activité cytotoxique des lymphocytes T sanguins. Quand cette activité est suffisamment élevée, les risques de cancer sont réduits. Quand cette activité est basse, les risques de cancer sont augmentés.

Lorsque ce phénomène n'a pas lieu, une des raisons majeures pourrait être l'encrassement des cellules de défenses par des macromolécules essentiellement bactériennes et alimentaires. Effectivement LEVEY et SRIVASTAVA (1996) ont observé une altération de la machinerie nécessaire aux signaux de transduction dans les lymphocytes T, au cours de certains cancers.

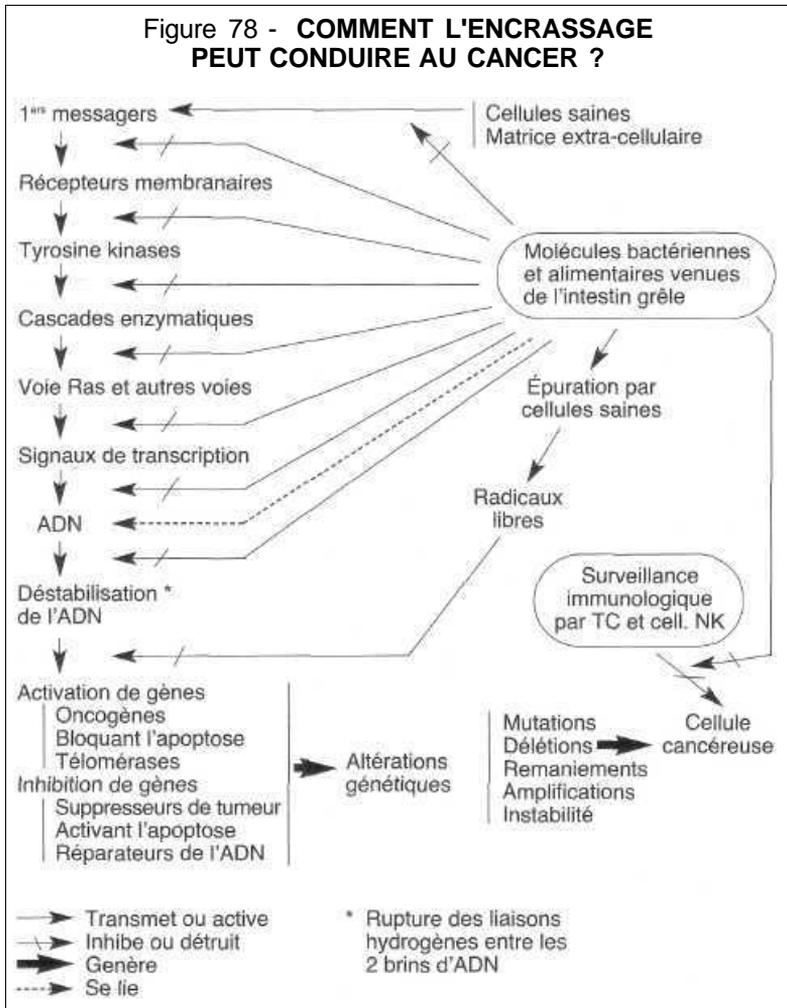
Les divers mécanismes par lesquels l'encrassement peut mener au cancer sont schématisés sur la figure 78. Cette conception conduit à rechercher les rapports entre l'alimentation actuelle et le cancer.

B. ALIMENTATION ET CANCER

1. Corrélations entre certains aliments et certains cancers

La fréquence d'un cancer précis peut varier considérablement d'un pays à un autre. Dans les pays développés, environ la moitié des cancers touchent l'un des quatre organes suivants : **poumon, colorectum, sein, prostate**, alors que ces tumeurs sont très rares dans les pays en cours de développement (CUMMINGS et BINGHAM 1998) (KEY et coll. 2002).

Or si un individu, originaire d'un pays où la fréquence de ce cancer est x , **émigré** dans un pays où la fréquence est y , la fréquence observée chez les **descendants** de cet individu sera y . Ceci démontre l'influence

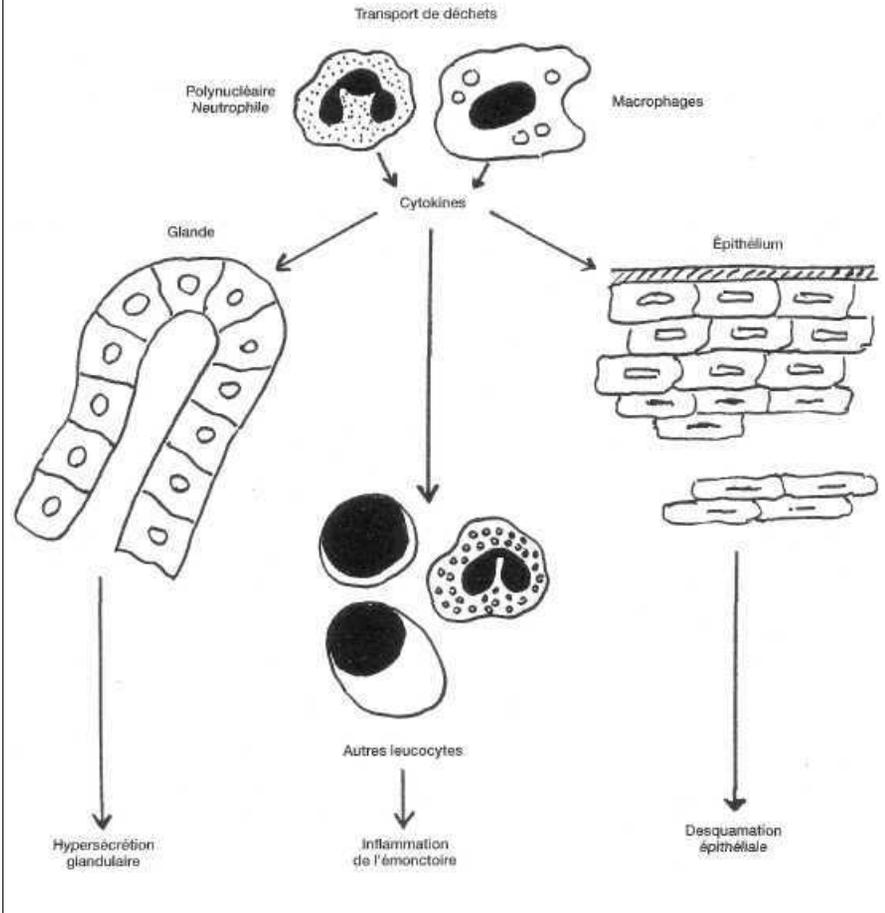


majeure des facteurs de l'environnement. Parmi ceux-ci les habitudes alimentaires ont souvent été étudiées. Certaines corrélations ont été mises en évidence (HILLON et coll. 1985) (CLIFFORD et KRAMER 1993) (JOYEUX 1994) :

- * Cancer de l'œsophage et alcool + tabac, carences nutritionnelles.
- * Cancer de l'estomac et graisses saturées, produits laitiers, sel, produits fumés.
- * Cancer de l'intestin et graisses saturées.
- * Cancer du colon ou du rectum et viandes, graisses saturées, produits laitiers, bière, produits fumés.
- * Cancer du pancréas et viandes, graisses saturées, café.
- * Cancer de l'ovaire, de l'utérus, de la prostate et graisses saturées.
- * Cancer du sein et viandes, graisses saturées.

Lorsqu'on parle de viandes et de graisses saturées, il s'agit bien entendu de produits cuits.

Figure 79 - RÔLE CLEF DES NEUTROPHILES ET DES MACROPHAGES



D'autre part, la nutrition moderne génère un **excès de polyamines alimentaires et surtout bactériennes**, qui favorisent la multiplication des cellules malignes (SEILER 1991).

2. L'exemple du cancer du sein

Les cancers sont fort nombreux et ont chacun leurs particularités. Il est impossible de les discuter tous. J'ai choisi le cancer du sein pour plusieurs raisons :

- * Il est **très fréquent**, touchant en France une femme sur dix.
- * Il est **de plus en plus répandu**, avec une incidence augmentant de 2 % chaque année (JOYEUX 1997).
- * Il est **redoutable**, mortel une fois sur trois, obligeant les patientes à subir des traitements lourds : amputation chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie.

* Il peut parfaitement s'expliquer par un **encrassage, consécutif à l'alimentation moderne.**

Beaucoup d'auteurs ont insisté sur l'importance des hormones, en particulier les **œstrogènes**. 70 % des cancers du sein sont au départ **hormonodépendants** (JOYEUX 1997), ce qui signifie que les cellules malignes ont des récepteurs pour les œstrogènes. Ceux-ci favorisant la **croissance rapide** de la tumeur et peuvent expliquer la **résistance** de certaines tumeurs aux divers traitements. L'action stimulante des œstrogènes sur les cellules malignes est parfois si forte que ni la radiothérapie, ni la chimiothérapie ne parviennent à éradiquer ces cancers rebelles. Pour juguler le danger des œstrogènes, on a recours à des médicaments antihormonaux, comme le tamoxifène, parfois à l'ablation des ovaires, voire des surrénales.

Cependant, si les œstrogènes ont un rôle aggravant, je ne crois pas qu'ils puissent provoquer les transformations malignes initiales. Pour élucider l'origine de ce cancer, je me tourne vers **l'alimentation** et j'accuse principalement **les viandes cuites et certaines graisses saturées.**

Le cas des Japonaises est fort instructif à cet égard (SCHATZKIN et coll. 1989). Il n'existe pas d'élevage de bétail au Japon, si bien que les Japonaises consommaient autrefois **très peu de viandes et de graisses saturées**. Les protéines et les lipides animaux étaient fournis par le poisson. **Le cancer du sein était exceptionnel.** Après la Seconde Guerre mondiale, deux constatations ont été faites :

* Certaines Japonaises ont émigré à Hawaï ou aux États-Unis et ont adopté **le mode nutritionnel américain**. Leurs descendantes ont présenté des **cancers du sein aussi souvent que les Américaines.**

* Au Japon même, certains aliments occidentaux ont été adoptés. La quantité de graisses absorbée chaque jour par un individu était en moyenne de 23 grammes en 1958. Elle est montée à 52 grammes en 1973 et le nombre de cancers du sein a augmenté de 30 %.

Ces données écartent une responsabilité des œstrogènes à la phase initiale du cancer. Certes les Japonaises prennent beaucoup moins la pilule contraceptive et les hormones substitutives de la ménopause. Cependant elles ont une sécrétion d'œstrogènes analogue à celles des Occidentales. Malgré cela, les Japonaises ne développaient presque jamais une tumeur du sein. L'alimentation moderne me semble le vrai coupable.

Les irritations locales répétées par un aliment dangereux ont été évoquées dans la genèse des cancers du tube digestif. Mais ce mécanisme simple ne peut tout expliquer. Si l'on prend le cas du **cancer du sein**, grandement facilité par la consommation de viandes cuites et de graisses saturées, il est plus logique d'admettre qu'une molécule alimentaire ou bactérienne, venue du grêle, a traversé la barrière intestinale, est passée dans le sang et est allée s'accumuler dans la glande mammaire, parce que sa structure lui conférait une affinité pour ce type de tissu. Cette **accumulation** croissante au fil des ans, finit par perturber le fonctionnement de certaines cellules et entraîne leur cancérisation.

3. Aliments dangereux et aliments protecteurs

Si l'on fait la synthèse des **données de la littérature** (JOYEUX 1994) (CLIFFORD et KRAMER 1993) (HILLON et coll. 1994), on constate que certains aliments augmentent le risque de cancer, alors que d'autres le diminuent.

Sont considérés comme **dangereux** :

- * Les viandes.
- * Les graisses en excès.
- * Les graisses saturées d'origine animale.
- * Les sucres en excès.
- * Les aliments conservés.
- * Le fumage.
- * L'alcool.
- * Le sel.

Sont considérés comme **protecteurs** :

- * Les fruits.
- * Les légumes.
- * Les produits riches en fibres.
- * Les huiles végétales.
- * Les huiles de poisson.
- * Les antioxydants : vitamines A, C, E.
- * Certains minéraux : calcium, magnésium, sélénium.

La **frugalité** est certainement un élément favorable. Des rongeurs soumis à un régime hypocalorique ont nettement moins de cancers et vivent nettement plus longtemps que des rongeurs qui mangent à satiété. Le même phénomène a été constaté chez des singes.

C. RÉGIME HYPOTOXIQUE ET PRÉVENTION DU CANCER

1. La logique du régime hypotoxique

Les cancérologues admettent **qu'une alimentation bien choisie** a certainement une action préventive, au moins partielle, dans beaucoup de cancers. Malheureusement, la définition de cette nourriture saine reste assez floue, ce qui a pour conséquence l'absence d'application pratique. Pourtant des études statistiques, portant sur de vastes séries de malades atteints de telle ou telle variété de cancer, ont permis d'identifier des **aliments dangereux** et des **aliments protecteurs**.

Le régime hypotoxique me paraît fort indiqué dans la prévention des cancers et des leucémies. En effet, si l'on examine le tableau XXIX, on constate que, dans ce régime, les aliments dangereux sont très diminués ou absents, alors que les aliments protecteurs sont fortement représentés. Il existe une convergence entre :

- * Les données de la littérature, déterminées par l'expérience pratique.
- * Les conséquences logiques de ma conception sur le mécanisme du cancer.

On se trouve dans une situation analogue à celle rencontrée pour la PR (tableau XI). De plus, la nutrition ancestrale a des atouts supplémentaires, constitués par la suppression des laits animaux, la suppression des céréales

Tableau XXIX - **PREVENTION DES CANCERS
COMPARAISON ENTRE LES DONNÉES CLASSIQUES
ET LE RÉGIME HYPOTOXIQUE**

ALIMENTS DANGEREUX	RÉGIME HYPOTOXIQUE
Viandes Graisses en excès Graisses saturées animales Sucres en excès Aliments conservés Fumage Alcool Sel	Autorisées, mais crues Nettement diminuées Diminuées et crues Nettement diminués au profit des fruits et du miel Éliminés Toléré car rôle mineur par rapport à la cuisson Autorisé à dose modérée Autorisé à dose modérée
ALIMENTS PROTECTEURS	RÉGIME HYPOTOXIQUE
Fruits Légumes Produits riches en fibre Huiles végétales Huiles de poisson Antioxydants Vit. A, C, E Minéraux Ca, Mg, Se	Abondants Abondants Abondants Abondantes et obtenues par première pression à froid Abondantes (poisson cru) Prescrits Prescrits
	ÉLÉMENTS PROPRES AU RÉGIME HYPOTOXIQUE
	Suppression des laits animaux Suppression des céréales domestiques Fort réduction des aliments cuits

et la réduction marquée de la cuisson, ce qui revient à éliminer de nombreux facteurs cancérigènes, car :

* Les produits laitiers, les céréales modernes et les aliments cuits au-dessus de 110 °C sont de grands fournisseurs de **molécules incassables par les enzymes humaines**, donc susceptibles d'aller encrasser les cellules, par l'extérieur comme par l'intérieur.

* Le lait de vache contient des **facteurs de croissance**, capables de faire grossir un veau de 200 kilos en six mois. De tels facteurs pourraient être cancérigènes pour les humains, bien plus que leurs propres œstrogènes ou androgènes. Au cours des cinquante dernières années, la forte augmentation de la consommation des laitages a entraîné un changement dans la stature des Français qui ont gagné en moyenne 10 centimètres et 10 kilos par rapport à leurs grands-parents. Pendant cette période, certains cancers sont devenus plus répandus. Une relation de cause à effet est plausible.

* ALBANES (1998), dans une revue de la littérature, constate que le risque de cancer est accru, non seulement par le **surpoids** ou l'**obésité**, mais aussi par une **taille élevée**. Les hommes qui mesurent 180 cm ou plus ont davantage de cancers que ceux qui mesurent 165 cm ou moins, 36 % en

plus. ALBANES accuse une absorption plus forte de calories chez les sujets grands. Je soupçonne plutôt une consommation plus poussée de lait de vache ou une réceptivité plus grande aux facteurs de croissance contenus dans ce lait.

* Les aliments chauffés au-dessus de 110 °C, en particulier les viandes grillées, sont bourrés de **substances cancérigènes** : composés nitrés, hydrocarbures aromatiques, polycycliques, amines hétérocycliques (FORMAN 1999), acrylamide (MOTTRAM et coll. 2002) (STADLER et coll. 2002). Les effets nocifs de la cuisson, trop souvent négligés par les cancérologues, ont été soulignés par BURGER (1988) et par DANG (1990) et par AMES et GOLD (1999).

Je pouvais donc espérer que le changement nutritionnel, **en empêchant l'encrassement** extra-cellulaire, intracellulaire et au niveau des cellules immunes, parviendrait à éviter la formation d'un cancer chez de nombreux sujets.

2. Les résultats

Pour vérifier la valeur préventive de la diététique, **il était essentiel de comparer chez mes patients le nombre attendu de cancers et le nombre réel de cancers.**

Mon étude a porté sur **1200 malades**, soit indemnes de cancer et de leucémie, soit ayant déjà eu un cancer ou une leucémie, mais apparemment guéris. Les sujets porteurs d'un cancer ou d'une leucémie en évolution ont été exclus. Ils peuvent servir à étudier l'action curative du régime, mais non son action préventive.

Les cancers de la peau (spinocellulaire, basocellulaire, mélanome) **ont été écartés**, car ils sont essentiellement provoqués par les rayons solaires et semblent indépendants du mode nutritionnel. **Tous les autres cancers ont été pris en compte**, et en particulier :

- * Le cancer du poumon, à condition que le patient ait arrêté de fumer.
- * Le cancer du col utérin, malgré son étiologie presque toujours virale.
- * Le cancer du foie, malgré l'action favorisante des virus des hépatites B et C.

J'estime en effet qu'une mauvaise alimentation a un rôle de cofacteur dans ces tumeurs.

Le nombre attendu de cancers N a été calculé de la façon suivante :

* 35 Français sur 100 développent au cours de leur vie un cancer non localisé à la peau.

* La durée moyenne de la vie est en France de 76 ans.

* 1200 personnes suivent, en moyenne depuis 5 ans et demi, le régime ancestral.

$$N = 0,35 \times 5,5/76 \times 1200.$$

$$N = \mathbf{30,39}.$$

Le nombre réel observé de cancers a été de 3. Ces trois cas sont les suivants :

Le premier correspond à des **métastases osseuses** survenues chez une femme de 42 ans, opérée deux ans auparavant d'un **cancer du sein** et ayant adopté mon régime alimentaire aussitôt après l'ablation de la tumeur. Ce

cancer était **hormonodépendant**. Les ovaires n'avaient pas été enlevés ou irradiés et la malade avait refusé l'hormonothérapie anti-œstrogène.

On peut admettre que les métastases osseuses existaient déjà lors de l'intervention chirurgicale et qu'elles se sont développées en dépit de la radiothérapie, de la chimiothérapie et de la diététique. **L'effet stimulant des œstrogènes** l'a emporté sur l'effet antitumoral des divers traitements.

La seconde observation est aussi un **cancer du sein**. Il s'agit d'une femme venue me consulter en 1995 pour une **sclérose en plaques** ayant débuté quatre ans plus tôt, à l'âge de 32 ans. Elle ne présentait heureusement aucune séquelle neurologique. Le régime alimentaire hypotoxique a probablement éteint la SEP, puisqu'aucune rechute n'est à noter depuis cinq ans, tableau contrastant nettement avec les fortes poussées émaillant la période précédente. Par contre, il a été récemment découvert un cancer du sein, heureusement de petite taille, dont l'exérèse vient d'être réalisée.

La malade attribue, avec quelque raison, un rôle favorisant au **stress prolongé** qui l'a accablé, pendant les quatre années où la SEP a été active. Elle craignait de devenir handicapée, elle avait peur que ses enfants développent aussi une SEP, elle était souvent déprimée comme cela arrive parfois dans la SEP. Un cancer du sein demande 10 à 15 ans pour devenir palpable. Il existait donc déjà lors de la période des poussées de SEP et a pu recevoir un coup de fouet. Il n'en reste pas moins que **le régime originel n'a pu enrayer la progression de la tumeur**.

Le troisième cas est un **cancer de l'estomac** apparu chez une femme de 62 ans, pratiquant ma méthode nutritionnelle depuis six ans. Grâce à celle-ci, elle avait obtenu la guérison d'une colopathie fonctionnelle, la régression de douleurs arthrosiques et le blocage évolutif d'une ostéoporose. Dans cette phase de santé retrouvée, sans que soient décelables des facteurs favorisant, a surgi ce cancer gastrique, qui a rapidement métastasé dans de nombreux organes et a emporté la malade en quelques mois.

La diététique n'est donc pas une assurance à 100 % contre le cancer. Ceci n'est pas surprenant, car elle diminue considérablement les produits cancérigènes absorbés par voie buccale, mais ne les supprime pas tous. D'autre part, même associée à un mode de vie hygiénique, elle laisse persister divers agents cancérigènes indépendants de l'alimentation.

Il reste que **l'écart entre 30 et 3 est très significatif sur le plan statistique**. Il a été observé dix fois moins de tumeurs malignes que ce qui était attendu. Cet écart démontre la **remarquable valeur préventive des cancers** du régime alimentaire de type originel. L'examen du tableau XXIX permettait de le prévoir, l'expérience le confirme.

Comme le fait remarquer BESSON (1991), l'alimentation qui protège contre **le cancer** est la même que celle qui protège contre **l'athérosclérose**. Ceci ne me surprend pas, car :

- * Le cancer et l'athérosclérose sont souvent des **maladies d'encrassage**.
- * Il n'existe **qu'une seule façon de bien manger**, à laquelle on parvient par un raisonnement logique.

D. RÉGIME HYPOTOXIQUE ET TRAITEMENT DU CANCER

1. Que peut-on attendre du changement nutritionnel ?

La diététique vise à **décraiser** les cellules restées saines dans l'organisme, les cellules assurant la surveillance immunologique des cancers et même les cellules cancéreuses et les cellules stromales qui les accompagnent. Les conséquences peuvent en être bénéfiques :

* **Rétablissement de signaux** par lesquels la cellule saine peut parfois normaliser la cellule maligne. L'emploi de l'interféron *a* dans la leucémie à tricholeucocytes et celui de l'acide tout trans rétinoïque dans la leucémie à promyélocytes soulignent l'intérêt d'un tel phénomène.

* **Rétablissement de jonctions communicantes** entre cellule saine et cellule maligne, permettant à la première de corriger l'état de la seconde.

* **Activation des lymphocytes T CD8 et des cellules NK**, qui deviennent plus performants dans la destruction des cellules cancéreuses.

* **Induction d'une apoptose sélective** des cellules malignes par des messages émis par les cellules saines.

* Pour JANECEK (1997), le régime hypotoxique agit également **en diminuant fortement les entrées dans le sang de polyamines alimentaires et bactériennes** venues de l'intestin grêle, car :

- Il exclut certains aliments riches en polyamines.
- Il éradique certaines bactéries riches en polyamines.
- Il restaure l'étanchéité de la muqueuse du grêle. Or les cellules tumorales sont avides de polyamines, nécessaires pour leur prolifération (SEILER et MOULINOX 1996).

Je prévoyais donc certains succès et aussi certains échecs, car le régime de type originel risquait de s'avérer impuissant dans certains cas :

- * Cancers non dus à un encrassement.
- * Cancers hormonodépendants.
- * Cancers trop évolués, avec destruction de trop de structures dans les cellules pour que celles-ci soient encore influençables. Le changement nutritionnel ne peut agir que si les cellules malignes ont conservé certains de leurs circuits d'apoptose.
- * Cancers trop étendus, de par le volume de la tumeur et le volume des métastases.

2. Les résultats

Dans les cancers, je dispose actuellement de 84 dossiers avec un recul variant de 1 à 8 ans. On peut distinguer cinq situations :

a) *Cancers au stade terminal (7 patients)*

Certaines personnes viennent me voir à une phase trop avancée. Le cancer a résisté aux divers traitements et de volumineuses métastases ont été détectées en plusieurs endroits de l'organisme. À ce stade, même le jeûne complet, même l'exclusion totale d'aliments nocifs, n'empêchent pas la tumeur de progresser. **Un point de non retour a été franchi.** Il convient donc de commencer la diététique le plus précocement possible, lorsque l'organisme a encore des ressources pour combattre les cellules malignes.

Même dans des cas désespérés, **le régime ancestral conserve quelques effets bénéfiques**. Il semble allonger la durée de survie et adoucir les maux, en conjonction avec les médicaments antidouleur.

b) *Cancers évolutifs sous chimiothérapie (19 patients)*

Il s'agit de sujets encore en bon état général, mais atteints de cancers graves, ayant dépassé les ressources de la chirurgie et de la radiothérapie, soit en raison d'une extension locale importante, soit en raison de métastases trop nombreuses ou mal placées.

Le changement nutritionnel a probablement retardé plus ou moins l'échéance fatale chez certains de ces malades, mais **n'est pas parvenu à en sauver un seul**. Peut-être parce qu'il s'agissait de formes sévères. Sans doute aussi parce que la **chimiothérapie contrarie l'action de la diététique**. En effet, celle-ci vise à renforcer la vitalité des cellules saines, chargées d'éliminer ou de normaliser les cellules malignes. La chimiothérapie cherche à détruire les cellules malignes, mais agresse aussi les cellules saines, ce qui va à l'encontre du but du régime.

Un point positif est que **le régime hypotoxique aide grandement à supporter la chimiothérapie**. Celle-ci, quand elle est lourde, s'avère une épreuve fort pénible. Or tous les malades qui ont subi des cures de chimiothérapie avant et après l'adoption de la diététique ont fait la même observation : la tolérance aux divers médicaments est nettement accrue.

c) *Cancers en rémission (28 patients)*

Ce groupe rassemble des individus chez qui la chirurgie ou la radiothérapie ou la chimiothérapie ou la conjonction de deux ou trois de ces méthodes a obtenu la rémission du cancer. **Sous régime ancestral, à l'exception d'un cancer du sein (premier cas décrit au chapitre de la prévention), aucun d'entre eux n'a présenté de récurrence** jusqu'à présent. Sachant qu'une proportion non négligeable de tumeurs resurgit après un délai variable, sous forme de reprise locale ou de métastases, on peut considérer comme fort probable que la pratique d'une nutrition saine a contribué à ce bon résultat.

d) *Cancers évolutifs traités par le régime seul (27 patients)*

Je n'ai jamais demandé à un malade d'arrêter une chimiothérapie. Celle-ci, en association avec la chirurgie, la radiothérapie et/ou d'autres méthodes peut guérir d'assez nombreux cancers, bien qu'au stade des métastases, elle soit rarement efficace. **Mais certains sujets ne prenaient pas ce traitement**, soit parce qu'il était inutile dans leur type de cancer, soit parce que les cures étaient terminées depuis un temps assez long, soit parce que le sujet lui-même avait refusé de prendre ces médicaments. Je dispose donc de **27 observations** où la diététique a été la seule thérapeutique.

Douze échecs ont été enregistrés :

1) **Un cancer de la parotide**, de faible malignité, dont l'extension oblige à pratiquer de temps en temps une ablation partielle, l'exérèse totale s'avérant impossible. L'évolution n'a été aucunement modifiée par le régime hypotoxique.

2) **Un cancer du sein** compliqué de métastases ovariennes, osseuses et

péritonéales. Après ablation des ovaires et mise en œuvre d'une chimiothérapie intensive, la diététique a été le seul traitement pendant six mois. À ce terme, l'alerte a été donnée par une remontée du marqueur CA-15.3. De nouvelles métastases osseuses ont été détectées, justifiant la reprise de la chimiothérapie, bien supportée avec l'aide de la diététique. Finalement, cette femme est décédée, 4 ans et demi après l'apparition des premières métastases.

Le régime hypotoxique, pratiqué isolément pendant six mois, n'a pas empêché plusieurs extensions osseuses. Cet échec peut s'expliquer par le type histologique du cancer, l'hormonodépendance et la forte chimiothérapie qui a précédé l'instauration de ma méthode et qui a pu faire disparaître certains circuits d'apoptose. La longueur de l'évolution suggère cependant une action partielle du régime.

3 et 4) Deux cas de **leucémie lymphoïde chronique (LLC)**. L'alimentation originelle a mis en excellente forme ces deux patients, mais n'a aucune influencé l'évolution de la LLC. Ceci n'est pas très surprenant, car la LLC n'est pas un vrai cancer, avec prolifération de cellules malignes. Elle est due à la survie exagérée de lymphocytes B apparemment normaux, mais qui ne meurent plus, car ils ne répondent plus aux signaux d'apoptose.

5 et 6) Deux cas de **sarcome**, tumeurs développées au dépens de cellules du tissu conjonctif. Bien qu'on ne puisse généraliser à partir de deux observations, il semble que les sarcomes soient résistants à ma méthode thérapeutique, alors que celle-ci fait souvent merveille dans les épithéliomas, tumeurs développées aux dépens de cellules du tissu épithélial.

7) Un **mélanome** métastasé, tumeur dont on connaît le pronostic redoutable quand elle a essaimé. Elle est insensible à la chimiothérapie. JONES (2001) attribue ce fait à la perte par les cellules malignes d'une protéine nécessaire à l'apoptose. Ceci explique aussi l'insensibilité au régime ancestral.

8) Une **leucémie aiguë à myéloblastes non matures (LAM1)** pour les spécialistes) affection également de pronostic très réservé.

9) 10) 11) 12) Quatre **cancers de la prostate**, qui ont continué à s'étendre, malgré le changement nutritionnel, comme l'indique l'ascension progressive du taux de PSA, marqueur tumoral spécifique. Cet accroissement a été constaté pendant un temps de surveillance variable chez ces quatre sujets : 4 mois, 13 mois, 18 mois et 30 mois. Il n'y a, ni métastases, ni sortie hors de la loge prostatique, mais une **expansion locale** à l'intérieur de la glande.

Devant ce résultat décevant, deux des patients ont opté pour un traitement plus radical (chirurgie ou radiothérapie), alors que les deux autres ont observé le statu quo, avec recours possible en cas d'aggravation à l'hormonothérapie. Cette attitude peut se justifier, car :

* Le risque **d'impuissance** et/ou **d'incontinence urinaire** est assez grand après chirurgie ou radiothérapie.

* La **survie à long terme** est à peu près analogue, si l'on compare chirurgie, radiothérapie ou simple surveillance (CUKIER 1997) (DEARNALEY et MELIA 1997) (CHODAK 1998) (HOLMBERG et coll. 2002).

Il serait intéressant de suivre l'évolution des deux personnes qui continuent à se traiter par le seul régime ancestral. Un petit espoir subsiste de

renverser la situation, au cas où une longue période serait nécessaire pour décrocher une prostate. Mais cet espoir est faible et il faut actuellement comptabiliser quatre échecs contre deux succès qui seront envisagés plus loin.

Cette situation est un peu surprenante, car le cancer de la prostate me semble un **cancer « alimentaire »**, au même titre que le cancer du sein et le cancer du colon, où ma méthode nutritionnelle est souvent efficace. En effet, s'il est répandu et mortel 30 fois sur 100 dans les **pays occidentaux**, le cancer de la prostate est beaucoup plus rare et reste souvent de petit volume dans **certains pays d'Asie, d'Océanie et d'Afrique**.

À mon avis, l'alimentation a un rôle net, mais il intervient sans doute **d'autres facteurs de l'environnement**. Pourquoi pas les pesticides, par exemple ? Lors des biopsies de la glande, il serait utile de doser les **diverses substances cancérigènes** qui ont pu s'accumuler dans les cellules prostatiques.

Passons maintenant au chapitre des succès. Je classe dans cette catégorie :

* **Les cancers qui ont disparu**

* **Les cancers qui persistent, mais qui ont nettement diminué d'étendue** et qui permettent au patient de mener une vie normale ou sub-normale, alors qu'une évolution fatale paraissait inéluctable avant la mise en œuvre de la diététique.

Treize succès ont été obtenus, que je commenterai par ordre chronologique :

1) Une femme de 72 ans, atteinte d'une **leucémie aiguë myélomonocytaire** (LAM 4 pour les spécialistes). L'examen du sang révélait plusieurs anomalies :

* Une anémie modérée, avec 3 640 000 hématies.

* Une leucocytose, avec 15 000 leucocytes.

* Une myélémie, ce qui correspond à la présence de précurseurs des granulocytes.

* Un excès de monocytes, quatre fois plus nombreux que le chiffre normal maximum.

L'examen de la moelle osseuse confirmait le diagnostic de LAM 4.

Cette hémopathie a un mauvais pronostic. Effectivement les diverses chimiothérapies essayées pendant 2 ans et demi s'étaient avérées inefficaces. La malade a commencé le régime hypotoxique à un moment où elle ne prenait aucun médicament. Elle n'a pas eu besoin ensuite de recourir aux médications, car elle s'est rapidement améliorée. Trois mois plus tard, elle était en rémission, avec disparition de l'anémie, de la leucocytose, de la myélémie et de la monocytose. Les monocytes étaient 16 fois moins nombreux qu'au départ. La rémission complète a persisté trois ans et j'ignore la suite, cette malade ne m'ayant plus donné de nouvelles.

2) Un homme de 69 ans, souffrant d'un **cancer de la prostate**. Une hypertrophie prostatique bénigne existait depuis 10 ans. Des signes inquiétants étaient apparus récemment :

* À l'échographie de la prostate, découverte de deux nodules fort suspects, l'un de 10 mm, l'autre de 15 mm de diamètre, à l'intérieur de la glande.

* Élévation du PSA (antigène spécifique de la prostate) à 15 unités, alors que le taux normal est inférieur à 5 unités.

Le diagnostic de cancer de la prostate était plus que probable, puisqu'un premier thérapeute avait proposé l'exérèse de l'organe et un second thérapeute une radiothérapie. Mais le patient, qui avait entendu parler de mes travaux, a souhaité essayer d'abord le changement nutritionnel.

Les résultats ont été très favorables. Les nodules ont diminué de volume à l'échographie et le PSA est progressivement retombé à 3,9 unités. L'évolution à distance a été excellente. Les bilans de contrôle n'ont jamais décelé la moindre métastase. Le recul est aujourd'hui supérieur à 8 ans. Les critiques feront remarquer que le diagnostic de cancer de la prostate est seulement une probabilité et non une certitude, aucune vérification histologique n'ayant été pratiquée.

Dans le cancer de la prostate débutant, l'analyse de près de 60 000 patients (DEARNALEY et MELIA 1997) a permis de comparer les résultats des trois thérapeutiques classiques : chirurgie, radiothérapie et surveillance simple. Ce dernier choix est possible car les métastases sont rarement rapides dans ce cancer. Si elles surviennent, on a recours aux antiandrogènes. Le pourcentage des survivants à 10 ans est pratiquement identique pour les trois options. La meilleure attitude pourrait donc être **la surveillance couplée au régime alimentaire ancestral**, avec en cas d'échec recours à l'un des trois traitements classiques.

3) Une femme de 47 ans, atteinte d'un **cancer du colon** sigmoïde avec un **nodule métastatique hépatique**. Le segment intestinal touché est enlevé et l'on administre du 5-fluorouracile et du levamisole, médicaments classiques dans ce type de cancer. Sous régime ancestral, cette chimiothérapie est allègrement supportée, sans que se manifeste aucun des effets indésirables du 5-fluorouracile. Les médications sont ensuite arrêtées et la diététique est poursuivie seule, pendant un an. On procède alors à l'exérèse du nodule hépatique dont le volume n'a pas augmenté au cours de la période « régime seul ». Cinq ans après l'intervention chirurgicale, la malade se dit en excellente forme.

4) Une femme de 59 ans, chez qui un **cancer du sein** avait été découvert trois ans plus tôt. Malgré un traitement classique bien conduit, cinq mois avant qu'elle ne vienne me consulter, sont détectées presque simultanément :

- * **Une métastase osseuse** d'un centimètre de diamètre, sur l'os pariétal gauche, responsable de crises d'épilepsie.

- * **Une métastase pulmonaire** de trois centimètres de diamètre.

- * **Deux métastases hépatiques**, chacune avec deux centimètres de diamètre.

Une chimiothérapie et des corticoïdes ont été administrés. Les métastases ont diminué de volume, mais sont toujours présentes. Quand je vois la malade pour la première fois, la chimiothérapie a déjà été arrêtée.

Un tel tableau a un **pronostic extrêmement mauvais**. La guérison semble impossible et une issue fatale est à prévoir, à plus ou moins longue échéance. Je conseille cependant le régime ancestral, sans espérer vraiment qu'il puisse être salvateur.

Et pourtant **un succès stupéfiant est obtenu**. Quatre mois après le début du régime, les métastases osseuse, pulmonaire et hépatiques ont dis-

paru. Les techniques d'imagerie médicale les plus pointues n'en retrouvent plus la moindre trace. Le marqueur CA-15.3 qui se situait à 46 unités est tombé à 13 unités, ce qui est physiologique. Depuis lors, cette femme va très bien et le recul est de cinq ans.

5) Un homme de 48 ans, noir africain, s'est vu infliger un an auparavant le diagnostic redoutable **d'hépatite à virus B** compliqué d'une **cirrhose** et surtout d'un **cancer du foie** (hépatocarcinome). La moitié droite du foie, bourrée de nodules tumoraux, a été enlevée. Il n'existe aucune métastase décelable, mais dans la moitié gauche restante du foie, les scanners et les échographies mettent en évidence **deux nodules cancéreux**, ayant un diamètre de 11 mm et 5 mm. Aucune chimiothérapie n'a été possible, en raison de la présence du virus de l'hépatite B.

Le changement nutritionnel n'a aucun effet sur le virus, mais agit par contre remarquablement sur le cancer. Alors qu'ordinairement les nodules hépatiques doublent leur masse tous les deux mois, ils ont d'abord diminué de volume, puis sont devenus indétectables par l'IRM. Le taux du marqueur AFP est passé de 36 mg à 9,8 ng, taux normal confirmant une **diminution ou une disparition des cellules malignes**. Quant à la cirrhose, elle est devenue très modérée. Ce bon résultat est maintenu depuis quatre ans. Sachant que la durée de vie moyenne dans un tel cancer est de 6 mois, on peut parler de **succès remarquable**.

6) **Un cancer de la prostate**, d'authenticité certaine, qui a évolué de la même façon que le cas numéro 2 et qui est en rémission depuis quatre ans.

7) Une femme de 52 ans présentait depuis longtemps plusieurs microcalcifications au niveau des seins, ce qui correspond à un état précancéreux. Un **cancer du sein** est effectivement apparu en 1999, de petit volume. Dépisté par la mammographie et l'échographie, il est confirmé par la biopsie. L'ablation de la tumeur est décidée. Pendant les deux mois qui précèdent l'intervention chirurgicale, la malade adopte le régime hypotoxique. Quand elle se présente au chirurgien, celui-ci constate que le cancer a **disparu**. De multiples biopsies sont incapables de le retrouver.

8) Il s'agit d'une autre observation de **cancer du sein**, analogue à la précédente.

9) Une femme de 55 ans a développé en 1992 un **cancer du sein**. L'exérèse de la tumeur a été suivie de huit ans de rémission. Mais en 2000 sont découvertes des **métastases péritonéales et pleurales** (côté gauche). Une chimiothérapie est mise en œuvre pendant quatre mois et obtient une nette diminution de volume des métastases.

À la même période, la malade adopte mes principes diététiques. Elle supporte remarquablement bien la chimiothérapie. Lorsque celle-ci est terminée, le régime demeure le seul traitement. Deux ans et demi plus tard, **les métastases** sont toujours présentes, mais **ont nettement régressé**, comme le montrent les diverses techniques d'imagerie médicale et le taux du marqueur CA-15.3, qui est descendu progressivement de 75,7 unités à 34,5 unités. Cette personne travaille et mène une vie normale.

Un tel cas est ordinairement considéré comme incurable, avec une issue fatale en quelques mois. La nutrition originelle n'a pas permis une guérison complète, mais elle a bloqué, puis fait reculer la tumeur.

10) Un homme de 66 ans a présenté en 1999 un **cancer du rein**, qui a entraîné l'ablation chirurgicale de l'organe. Un an plus tard, il vient me consulter en raison de la découverte récente de plusieurs petites **métastases au poumon droit**. Il est traité par 5 fluorouracile et interféron *a*, qui sont arrêtés après une cure de six mois.

Le régime alimentaire ancestral, suivi pendant deux ans, s'est accompagné d'une **réduction des métastases**, puisqu'il n'en reste qu'une seule, de taille modérée.

11) Un homme de 58 ans a compliqué une **hépatite à virus B** contractée en 1976, d'un **cancer du foie** (hépatocarcinome) diagnostiqué en 2001. L'IRM révèle un unique nodule, d'un diamètre de 15 mm. Ce serait une bonne indication pour la chirurgie, mais le nodule est trop proche de la veine porte et son ablation serait dangereuse.

Le patient adopte donc ma méthode nutritionnelle. Quatre mois plus tard, **le nodule est un peu plus petit** et le dosage des marqueurs tumoraux est plutôt rassurant. Malheureusement, je n'ai plus de nouvelles depuis novembre 2001.

12) Une femme de 48 ans s'est avérée porteuse en juin 2001 d'un **cholangiocarcinome**, tumeur hépatique où les cellules malignes proviennent des voies biliaires. Ce cancer est de **très mauvais pronostic**. L'intervention chirurgicale sauve une faible minorité de sujets. Quand elle est impossible, la survie est de quelques semaines à quelques mois.

Or chez cette personne, le foie était bourré de **multiples nodules néoplasiques**. Les lésions étaient trop étendues pour qu'une exérèse soit envisageable. Une chimiothérapie a été instaurée, mais a dû être arrêtée pour intolérance.

La patiente décide d'essayer le régime hypotoxique. 16 mois plus tard, elle est toujours en vie. **Le foie** qui avait grossi **a retrouvé un volume normal**. Un gros nodule persiste, alors que les autres ont nettement diminué ou disparu. Les explorations fonctionnelles hépatiques, qui étaient perturbées, se sont normalisées. En somme, la partie n'est pas gagnée, mais elle est bien engagée.

13) Une femme de 59 ans est affligée d'un **cancer du sein**, avec **métastases osseuses, pulmonaires et hépatiques**, résistantes à la chimiothérapie. Le changement nutritionnel a fait **régresser** en grande partie ces métastases. Cette observation rappelle le succès n° 4, mais le recul est encore trop court pour tirer des conclusions définitives.

Après les 12 échecs et les 13 succès, il faut parler de **deux cas où les résultats ont été douteux** :

1) Un **glioblastome**, variété de **tumeur cérébrale** considérée comme gravissime, avec presque toujours décès dans les six mois. Il était au stade 4, c'est-à-dire très avancé, chez une femme de 51 ans. Elle a pourtant **survécu pendant 22 mois** et la tumeur n'a pas progressé pendant 14 mois. Quelques périodes de radiothérapie et de chimiothérapie, qui ne peuvent guérir ce type de cancer ont sans doute contrarié l'action de la diététique.

2) Un **cancer du colon** avec **métastases hépatiques**, chez une femme de 44 ans. La tumeur primitive a été enlevée en mai 2000. En mai 2001, de **multiples nodules malins** ont été mis en évidence dans le foie. Plusieurs

mois de chimiothérapie n'ont pu faire régresser ces métastases et le marqueur tumoral ACE est très élevé.

En mai 2002, la patiente a mis en œuvre mes principes diététiques. Deux mois plus tard, elle se sentait mieux cliniquement. Mais **un délai plus long sera nécessaire** pour juger de l'action du régime, en se basant sur l'aspect du foie en imagerie médicale et sur le taux d'ACE.

e) *Cancers pour lesquels le régime a été interrompu (2 patients).*

Un homme de 66 ans, atteint d'un **cancer de l'estomac**, avait subi une gastrectomie totale, suivie de radiothérapie et chimiothérapie. Sous régime hypotoxique, il était en rémission clinique, avec un taux normal du marqueur CA-19.9. Hospitalisé pour une raison indépendante du cancer, il consomme à nouveau une nourriture « normale ». La tumeur repart sur un mode flamboyant et métastase en de nombreux sites. Il est emporté en un mois.

Une femme de 60 ans a dû se résoudre à l'ablation de ses **ovaires** devenus **cancéreux**. Après une chimiothérapie, elle a adopté le régime ancestral et est demeurée en rémission pendant 3 ans. Percutée par une voiture alors qu'elle traversait à pied un passage clouté, elle est victime d'une fracture du tibia et du péroné, elle développe un état dépressif transitoire et abandonne la diététique pendant deux mois. On constate alors que le marqueur CA-125, resté normal à 8 unités, remonte en quelques semaines à 88 unités, traduisant une reprise du processus tumoral.

Chez ces deux personnes, le redémarrage du cancer lors de l'arrêt de la diététique n'est sans doute pas une coïncidence. Il est probable que le changement nutritionnel n'éradique pas toutes les cellules malignes, mais diminue seulement énormément leur nombre. Ce raisonnement paraît corroboré pour le cancer de la prostate qui semble aussi répandu en Extrême-Orient que dans les pays occidentaux, mais qui tue dix fois moins parce qu'il reste le plus souvent minuscule (GARNICK et FAIR 1999). Les cellules malignes bridées par l'alimentation ancestrale, prolifèrent à nouveau en cas de retour à la nourriture moderne.

E. CONCLUSION

1. Le point sur le cancer

Il y a quelques décennies, cancers et leucémies étaient des maladies totalement incurables avec une pathogénie totalement inconnue. De nos jours, d'incontestables progrès ont été accomplis :

* **On connaît de mieux en mieux les mécanismes** qui conduisent une cellule normale à devenir maligne. Ceci est un acquis essentiel, car une bonne compréhension de l'ennemi est nécessaire afin de pouvoir mettre au point des armes capables de le combattre avec succès.

* **On dispose de traitements efficaces dans environ 50 % des cas.** La chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie parviennent assez souvent, soit à éradiquer la tumeur, soit à la tenir en respect pendant de nombreuses années.

Pourtant le chemin à parcourir reste considérable. Les conclusions du professeur SCHWARTZ (1996) correspondent à la réalité. Les thérapeutiques actuelles sont limitées par leur **manque de spécificité** : la chirurgie, la radiothérapie et surtout la chimiothérapie tuent trop de cellules saines en même temps que les cellules dégénérées. Les chercheurs doivent faire preuve d'imagination et proposer des **voies nouvelles**, si l'on veut sortir de cette impasse.

2. Le point sur le régime

Le régime de type originel mérite de prendre une grande place dans la lutte contre le cancer, et ceci pour plusieurs raisons :

- 1) Il ne fait courir **aucun danger** et ne comporte **aucune carence**.
- 2) Il a une **valeur préventive** tout à fait remarquable.
- 3) Il a une **valeur curative** dans une proportion assez élevée de cas.
- 4) Il **aide à supporter la chimiothérapie** et il **améliore le confort** des patients.

5) Il est **spécifique**, car il respecte les cellules normales. Mieux encore, il renforce leurs capacités à normaliser ou à détruire les cellules malignes.

Cependant la diététique n'est **pas toujours efficace**. Elle enregistre des échecs, rares en prévention, plus fréquents en cure. Au total, elle apparaît comme **une arme à toujours utiliser** :

* **Comme méthode préventive**, en association avec d'autres mesures : suppression du tabac, diminution de l'exposition aux autres agents cancérigènes, apport de vitamines et de minéraux, surtout ceux à action antioxydante qui s'opposent aux radicaux libres.

* **Comme traitement curatif**, en association avec les traitements classiques (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie) et seul lorsque les autres thérapeutiques ont été arrêtées, lorsque le malade est considéré en rémission.

On ne peut jamais prédire avec certitude dans quels cas le régime hypotoxique va réussir. Le rappel de deux observations de cancer du sein illustre ce point :

* La diététique pratiquée depuis 5 ans guérit une sclérose en plaques, mais ne peut étouffer une tumeur mammaire pourtant petite. C'est un **échec inattendu**.

* La diététique efface les métastases osseuse, pulmonaire et hépatiques d'un cancer du sein semblant avoir largement franchi le point de non retour. C'est un **succès inespéré**.

Il faut donc toujours se souvenir que **chaque malade est particulier** et que des milliers de paramètres interviennent, variables d'un individu à un autre. Il convient de tenir compte des résultats souvent bons du régime, sans verser dans un pessimisme exagéré ou un optimisme outrancier.

LA THÉORIE DE L'ÉLIMINATION

« L'intestin n'est pas seulement un organe d'absorption, mais aussi un puissant émonctoire chargé d'éliminer les matières indésirables. »

Guy-Claude BURGER.

« Un grand nombre de globules blancs assurent tout au long de notre existence une fonction importante et jusqu'ici sous-estimée de détoxification et d'élimination. »

R. INDERST, K. RANSBERGER et K. MAEHDER.

A. EXISTENCE D'UNE ELIMINATION

Au cours des chapitres précédents, nous avons vu que des **déchets bactériens et alimentaires en provenance de l'intestin grêle** pouvaient être responsables de nombreux états pathologiques :

* Les **peptides immunogènes** et les **protéines superantigènes** sont impliqués dans le développement de **maladies auto-immunes ou xénoimmunes**.

* Les **autres molécules**, incapables de provoquer une réponse immunitaire franche, vont encombrer certains tissus, polluant aussi bien le milieu extra-cellulaire que les cellules elles-mêmes, ce qui se traduit par **diverses maladies dites d'encrassement**.

Un régime alimentaire bien choisi améliore considérablement la situation, en modifiant plusieurs paramètres :

* Restauration d'une flore bactérienne physiologique, d'où une **réduction marquée des molécules bactériennes dangereuses**.

* Consommation d'aliments compatibles avec les enzymes et les mucines de l'intestin grêle, d'où une **réduction marquée des molécules alimentaires dangereuses**.

* Réparation des atteintes des entérocytes (lyse ou disjonction), avec **récupération d'une étanchéité normale de la muqueuse intestinale**, ce qui suffit à empêcher le passage de la plupart des molécules nocives.

Le flux de substances toxiques venu de l'intestin se tarit. Mais ceci ne suffit pas à expliquer la forte amélioration ou la guérison de maladies traditionnellement considérées comme incurables. Il faut admettre que les déchets

accumulés dans les tissus et les cellules peuvent être mobilisés et expulsés hors de l'organisme. **Il existe donc une élimination.** Celle-ci est plus ou moins rapide, mais toujours **progressive.** C'est pourquoi le bénéfice obtenu par la diététique est lui aussi progressif.

C'est finalement **la balance entre les apports et les sorties de déchets** qui **commande l'évolution** et l'on peut avancer les propositions suivantes :

- * Lorsque les apports dépassent les sorties, l'aboutissant plus ou moins tardif est une maladie.

- * Lorsque les sorties dépassent les apports, le retour vers la normale est envisageable.

- * L'élimination partielle des déchets se traduit par une amélioration.

- * L'élimination totale des déchets se traduit par une rémission complète.

Bien entendu, des **facteurs génétiques** viennent influencer ce tableau. Le polymorphisme des mucines intestinales, des enzymes des entérocytes, des enzymes de diverses cellules, font que la résistance aux excès d'apports et les capacités d'élimination varient d'un individu à l'autre.

B. LES MOLÉCULES À ÉLIMINER

Parmi la multitude de molécules nocives qui pénètrent dans l'organisme humain, soit à travers l'épithélium des alvéoles pulmonaires (une minorité), soit à travers la muqueuse du grêle (la grande majorité), **certaines restent accessibles à l'action des enzymes.** Elles pourront être modifiées jusqu'à aboutir à une forme permettant leur élimination. Ainsi certains xénobiotiques subissent une **oxydation** par les paraoxonases (LA DU 1996), favorisée par les cytochromes P450, puis une **sulfoconjugaison** ou une **glycuroconjugaison**, suivies de leur excréation par la **bile**.

Mais de nombreuses substances ne sont pas dégradables par les enzymes humaines :

- * Certaines molécules de Maillard, qui sont si coriaces qu'elles résistent à l'eau de Javel et aux détergents.

- * Certaines polyamines alimentaires ou bactériennes.

- * Les nitrosamines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les amines hétérocycliques (carbolines) produites par la cuisson au-dessus de 110 °C.

- * Les lipopolysaccharides des parois bactériennes.

- * Les isomères de glucides, de lipides et de protides.

Pour ne citer que les principales.

L'accumulation de ces molécules dans les tissus et les cellules est à l'évidence néfaste. Mais **comment l'organisme peut-il s'en débarrasser ?**

C. LES MOYENS EMPLOYÉS POUR L'ÉLIMINATION

Le rôle principal revient aux leucocytes. Ces cellules ont une **fonction classique**, la lutte contre les agresseurs du corps humain, en particulier les bactéries et les virus. Mais elles ont aussi **d'autres capacités.**

Cette idée m'est venue en comparant les lésions anatomopathologiques observées dans :

- * **La peau au cours du psoriasis.**
- * **La bronche au cours de l'asthme.**
- * **La paroi intestinale au cours de la maladie de Crohn.**

Ces trois situations, a priori éloignées, **ont un point commun : la présence en grande quantité de leucocytes de divers types, alors qu'il n'existe aucune agression par un agent infectieux.**

Ceci m'a suggéré que les globules blancs devaient avoir une autre fonction, en plus de la lutte contre les germes. Pour moi, ce sont des **éboueurs**, chargés d'épurer l'organisme des déchets indésirables.

Les **macrophages** et les **polynucléaires neutrophiles** peuvent **capter** par phagocytose ou endocytose les macromolécules indégradables et les amener, après avoir **traversé** un émonctoire cutané ou muqueux, jusqu'à l'extérieur de l'organisme. Ils sont **expulsés** dans le milieu ambiant en même temps que leur chargement.

Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles n'agissent pas seuls. Ils libèrent des cytokines qui entraînent le **recrutement d'autres leucocytes** : lymphocytes T, lymphocytes B, plasmocytes, éosinophiles, mastocytes, qui vont les aider dans leur tâche, en émettant à leur tour des **cytokines**. Celles-ci vont stimuler :

- * La multiplication de **cellules épithéliales**, dont la desquamation va emporter les macrophages et les neutrophiles qui se sont infiltrés dans l'épithélium.

- * La sécrétion des **cellules glandulaires**, le liquide excrété pouvant transporter les toxines transmises par les leucocytes ou les leucocytes chargés de déchets.

L'ensemble de ma conception est présenté sur la figure 80.

D. LES VOIES DE L'ELIMINATION

Pour expulser les molécules indésirables, l'organisme dispose de **divers émonctoires** :

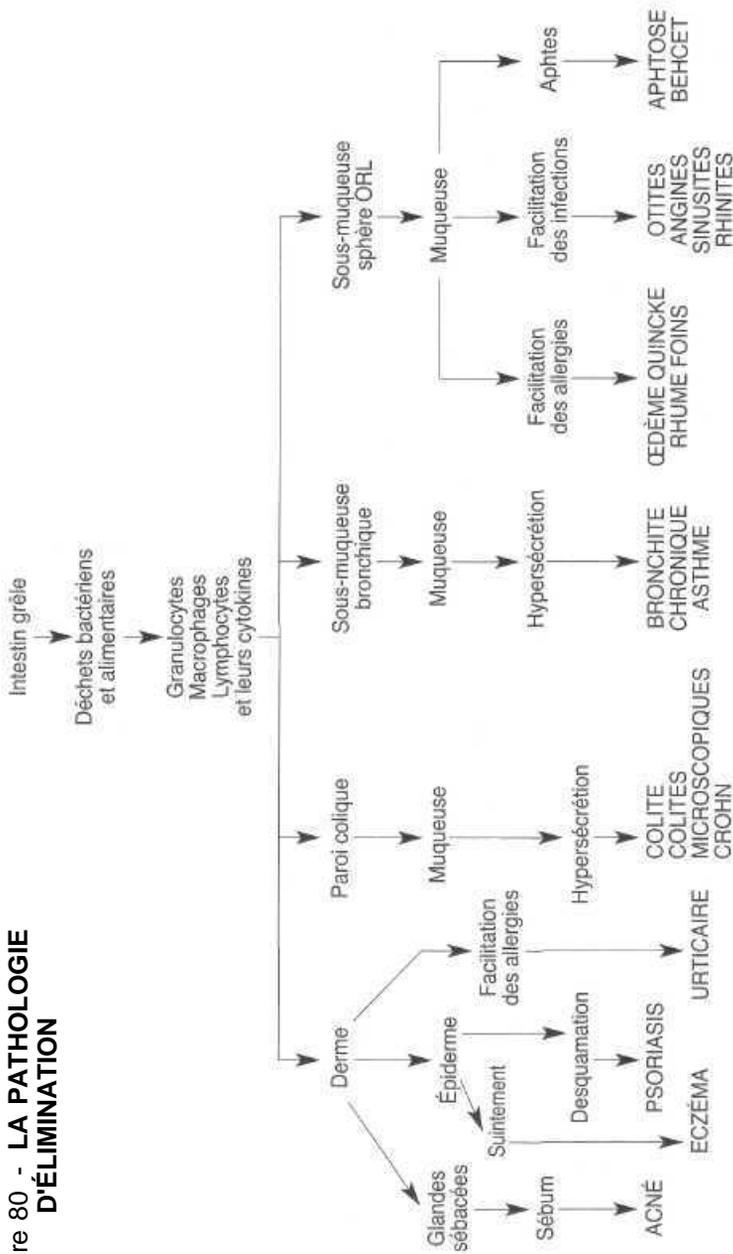
- 1) **Le rein** n'a certainement qu'un rôle mineur. Chez le sujet normal, l'urine ne contient que de l'urée et des ions. Ce n'est qu'à l'état pathologique, lorsque le filtre glomérulaire est atteint, que le rein laisse passer des protéines.

- 2) **Le foie** a au contraire une grande importance et certaines substances sont excrétées avec **la bile**. Nous avons vu, dans l'observation de dépression nerveuse endogène rapportée au chapitre 20, comment des chasses biliaires ont longtemps retardé l'apparition des troubles psychiatriques.

- 3) **Le colon** est également au premier plan. BURGER (1988) a bien décrit, chez les sujets suivant son régime, des réactions d'épuration se déroulant au niveau du gros intestin : ballonnements, flatulence, émission assez fréquente de selles trop liquides. Il ne s'agit pas d'une colite, car ces phénomènes sont indolores. Il faut les respecter et même les favoriser, et dans ce but BURGER administre de la casse.

La présence d'un organe aussi volumineux que le colon doit avoir une utilité biologique, autre que le simple transit des résidus de la digestion. À mon avis, **par opposition au grêle qui est d'abord un organe**

Figure 80 - LA PATHOLOGIE D'ÉLIMINATION



d'absorption, le colon est d'abord un organe d'élimination. Certaines molécules nuisibles amenées par le sang traversent la paroi du colon et tombent dans la lumière digestive.

4) **Le grêle** absorbe au niveau des villosités, mais sécrète au niveau des cryptes. Il a donc un rôle dans l'expulsion de certaines substances.

5) **L'estomac** sécrète le suc gastrique et peut donc lui aussi participer à cette entreprise de nettoyage.

6) **La peau** participe sans doute aux processus d'épuration. Les **sécrétions** des glandes sudoripares, la **desquamation** des cellules épithéliales, la pousse des **phanères** sont autant de voies offertes pour la sortie de certains déchets.

7) **Les bronches** constituent également un émonctoire, grâce à leur muqueuse qui sécrète d'importantes quantités de **mucus** et à la desquamation des cellules épithéliales.

8) **La muqueuse de la sphère ORL et la conjonctive oculaire** ne sont pas négligeables car leurs cellules épithéliales sont fréquemment renouvelées par mitoses, avec **chute de cellules mortes** pouvant emporter avec elles des substances dangereuses. De plus certaines de ces muqueuses sont dotées de **sécrétions** : liquide nasal, salive, larmes.

E. L'ÉLIMINATION PHYSIOLOGIQUE

Quand les molécules dont il faut se débarrasser sont peu abondantes et que les globules blancs qui les véhiculent sont peu nombreux, on peut parler d'élimination physiologique. **Quand elle est très faible, elle va passer inaperçue, mais au-dessus d'un certain seuil, elle déclenche des symptômes divers** qu'il faut savoir reconnaître :

1) **Le cheminement des déchets depuis leur gîte jusqu'à l'émonctoire** peut provoquer :

- * Des douleurs au niveau des régions traversées : os, articulations, tendons, muscles.

- * Des céphalées.

- * Un nervosisme.

- * Des moments de fatigue, sans doute liés à la perte d'énergie consommée par le processus d'épuration.

- * Un échauffement des oreilles ou de l'ensemble du visage.

- * Des malaises ressemblant à ceux de la spasmophilie.

- * Une perte d'appétit transitoire, pouvant s'expliquer par un blocage temporaire du foie par les toxines.

2) **La sortie des déchets hors de l'organisme** entraîne des troubles variables selon F émonctoire emprunté :

- * Hypersécrétion biliaire se traduisant par des selles trop liquides et vert foncé.

- * Hypersécrétion colique se traduisant par des selles trop liquides et marron clair.

- * Pellicules au niveau du cuir chevelu, des sourcils et autres zones pileuses.

- * Hyperkératose au niveau des pieds, générant cors, œils-de-perdrix ou durillons.

- * Hypersécrétion nasale, avec écoulements antérieurs et postérieurs.

- * Hypersécrétion trachéale, se marquant par une toux fréquente et une expectoration modérée.

* Hypersécrétion gastrique, s'accompagnant de brûlures d'estomac, avec parfois reflux gastro-œsophagien.

L'élimination physiologique est rarement observée chez les individus consommant l'alimentation moderne, car les processus d'épuration sont souvent bloqués. Par contre, **elle est souvent évidente lorsqu'on met en œuvre le régime alimentaire ancestral**. Elle peut durer quelques semaines, quelques mois ou plusieurs années.

F. L'ÉLIMINATION PATHOLOGIQUE

Elle va apparaître **lorsque les molécules à écarter sont abondantes et que les globules blancs mis en action sont nombreux**. La présence d'une grande quantité de leucocytes dans un émonctoire provoque **l'inflammation** de celui-ci, car ces leucocytes libèrent des cytokines, qui :

- * Recrutent d'autres globules blancs.
- * Induisent la production de médiateurs favorisant l'inflammation.
- * Stimulent la prolifération et la desquamation des cellules épithéliales.
- * Augmentent la sécrétion des glandes de la région.

L'élimination pathologique est, à mon avis, responsable de nombreuses maladies au niveau de divers émonctoires.

Le processus d'épuration devient intensif. Sans arrêt, de nouveaux déchets sortent du sang, traversent l'épaisseur d'un émonctoire et sont amenés à la surface. Là, **les molécules nuisibles sont rejetées** de plusieurs manières :

- * Expulsion des cellules avec les déchets qu'elles contiennent.
- * Déversement des déchets dans un liquide de sécrétion.
- * Transmission des déchets à d'autres cellules dont l'organisme se débarrasse facilement, par exemple les cellules de l'épiderme qui vont desquamier.

L'épuration est efficace, mais elle a l'inconvénient de provoquer une **inflammation chronique de l'émonctoire**. Cette inflammation est responsable à elle seule ou en conjonction avec des cofacteurs (bactéries, virus, allergènes, polluants, aliments, etc..) de **maladies qui varient selon l'émonctoire emprunté**. Le choix de celui-ci dépendant sans doute de la structure des molécules. La voie biliaire est apparemment la moins dangereuse. Les chasses biliaires n'entraînent pas d'affection grave. Leur seul inconvénient est la déperdition en minéraux, en particulier en phosphore.

Par contre, la traversée des autres émonctoires peut, à mon avis, avoir des conséquences pathologiques :

* Au niveau du **tube digestif** : colite, colite lymphocytaire, colite collagène, maladie de Crohn, gastrite et duodénite.

* Au niveau de la **peau** : acné, certains eczémas, psoriasis et peut-être ichtyose, kératodermie.

* Au niveau des **bronches** : bronchite chronique et asthme.

* Au niveau des **muqueuses auditive, buccale, nasale, pharyngée, laryngée, conjonctivale** : otite, angine, sinusite, rhume des foins, rhinite chronique, œdème de Quincke, conjonctivite allergique, aphtes et maladie de Behçet.

Il existe donc, à mon avis, **une véritable pathologie d'élimination** (SEIGNALET 1996b) dont les manifestations polymorphes sont présentées sur la figure 80. J'expliquerai pour chacune de ces maladies pourquoi elles peuvent résulter d'un processus d'élimination.

G. COMMENT PRÉVENIR OU TRAITER LA PATHOLOGIE D'ÉLIMINATION ?

La cause première des problèmes étant l'alimentation moderne, il convient de proposer **un régime** sans céréales (sauf le riz et le sarrasin), sans produits laitiers, riche en aliments crus et en huiles biologiques, accompagné de magnésium, d'oligoéléments, de vitamines et de ferments lactiques.

Le changement nutritionnel diminue fortement les apports et accroît nettement les éliminations de molécules nocives. La quantité de déchets contenus dans l'organisme s'abaisse progressivement. Par suite **le flux de cellules épuratrices qui traversait les émonctoires se tarit à son tour. Ce décrassage des émonctoires** peut prévenir ou guérir une maladie.

H. ÉLIMINATION ET SURVIE DES HUMAINS

Les divers constituants de notre organisme, et ceci dans tous les tissus, **se renouvellent constamment**. Au cours d'une vie, toutes les molécules de notre corps ont été changées à plusieurs reprises. Ce phénomène est sans doute nécessaire à notre existence, mais aucune explication n'en a été jusqu'à présent fournie.

Il pourrait, à mon avis, s'agir **d'une manière d'expulser des déchets nocifs**. Quand ceux-ci sont d'extraction difficile, il est plus aisé de **se débarrasser directement des cellules et des tissus encrassés et de les remplacer par des éléments neufs**, indemnes de toute surcharge par des molécules exogènes incassables. Les leucocytes et des cellules qui en sont proches ont sans doute un rôle essentiel d'éboueurs.

Un exemple instructif est celui du **remodelage osseux** (DE VERNEJOL 2001). Une certaine quantité d'os est en permanence détruite par les ostéoclastes et une même quantité est simultanément fabriquée par des ostéoblastes, du moins dans l'os normal puisque dans l'ostéoporose cet équilibre est rompu. Notons que les ostéoclastes sont des cellules qui dérivent de la lignée des monocytes/macrophages et peuvent parfaitement exercer une activité d'éboueurs (figure 66).

On peut ainsi distinguer deux variétés d'élimination :

* La **microélimination**, qui sert à chasser du corps humain les molécules indégradables, mais laisse indemnes les cellules et les tissus.

* La **macroélimination**, qui consiste à détruire les cellules et les tissus encrassés et à les remplacer par des cellules et des tissus neufs.

Les maladies dont nous allons parler dans les chapitres suivants relèvent de la microélimination.

CONCLUSION

La théorie de l'élimination propose un mécanisme plausible pour le développement de diverses maladies, considérées jusqu'à présent comme mystérieuses. Si cette hypothèse se fonde au départ sur des lésions anatomopathologiques voisines, observées dans ces diverses affections, elle est validée par les succès extraordinaires obtenus par une alimentation bien choisie dans ces troubles classés mal curables ou incurables.

LA PATHOLOGIE D'ÉLIMINATION DU TUBE DIGESTIF

« Il faut nécessairement expérimenter avec une idée pré-conçue. Mais celle-ci ne doit pas intervenir, ni dans le recueil des faits, ni dans leur interprétation. »

Claude BERNARD.

A. COLITE

La maladie

Également nommée **colopathie spasmodique, colon irritable ou colopathie fonctionnelle**, la colite est **très répandue** (NAVEAU et coll. 1986) (FREXINOS 1993) (DAPOIGNY 1996). Touchant environ un Français sur quatre, elle représente 50 % des consultations de gastro-entérologie. Elle comporte trois symptômes principaux, associés ou alternés (KAY et coll. 1998) (HAMMER et TALKEY 1999) :

- * Les **douleurs** abdominales.
- * Le **ballonnement** abdominal.
- * Les **troubles du transit** : constipation, diarrhée ou alternance des deux.

D'autres manifestations sont plus inconstantes :

- * Soulagement de l'inconfort abdominal par la défécation.
- * Selles impérieuses.
- * Impression d'évacuation complète.

Le colopathe est souvent fatigué, parfois même anxieux ou déprimé, en proie à des malaises variés : tachycardie, palpitations, sueurs, nausées, symptômes digestifs hauts, symptômes extra-digestifs : urinaires, génitaux chez la femme et articulaires.

L'examen clinique montre un **cadre colique douloureux**, surtout au niveau du caëcum et du sigmoïde. Il est par ailleurs négatif. Le **lavement baryte** révèle une motricité colique anormale, soit exagérée, soit diminuée. Il exclut une lésion organique, ce qui est confirmé par l'**endoscopie**.

La colopathie fonctionnelle est **bénigne, mais désespérante pour le malade et le médecin**. Les pansements intestinaux, les antispasmodiques, les antalgiques, le charbon, les mucilages, les ralentisseurs du transit, les cures thermales, l'acupuncture ne peuvent qu'atténuer les poussées. La psy-

chothérapie et les tranquillisants sont inutiles. **Aucune de ces méthodes n'a jamais guéri un colopathe** (AKEHURST et KALTENTHALER 2001).

La colopathie spasmodique est à tel point considérée comme incurable que PLOIN (1996) va jusqu'à affirmer que toute guérison spectaculaire d'une colite est synonyme de diagnostic erroné au départ. En 1995, **le coût des soins médicaux** destinés au colon irritable était estimé à 8 milliards de dollars par an aux États-Unis (LONGSTRETH 1995). Et pourtant nous allons voir qu'**un régime alimentaire bien choisi guérit quasiment à tout coup cette affection.**

Sur la manière de nourrir les colopathes, les gastro-entérologues se séparent en deux groupes :

- * Les uns sont partisans de supprimer certains aliments qui exacerbent souvent les crises, en particulier les crudités et certains fruits et de forcer sur les produits cuits. Cette technique atténuée sans doute l'intensité des poussées, mais ne fait pas disparaître la colite.

- * D'autres estiment qu'aucun mode nutritionnel n'est capable d'obtenir un bénéfice réel. Pour eux, le colopathe peut manger ce qu'il veut (PLOIN 1996).

Je n'ai trouvé dans la littérature **qu'une seule équipe** ayant abordé le problème d'une façon proche de la mienne. NANDA et coll. (1989) ont constaté que les régimes d'exclusion étaient efficaces chez 47 % des malades, et que beaucoup de sujets identifiaient les aliments dangereux. Avec un recul de un an, le bénéfice se maintient.

Les mécanismes proposés pour expliquer la colopathie fonctionnelle

Plusieurs hypothèses ont été avancées (MAXWELL et coll. 1997) (FIORAMONTI et coll. 2001) que je commenterai :

1) Une réponse immunitaire des lymphocytes T et des cellules NK contre des antigènes de la flore bactérienne normale. Mais :

- * Les colopathes ne possèdent pas davantage que les gens normaux des anticorps anti-bactéries intestinales.

- * L'infiltrat cellulaire de la paroi colique a plus un caractère inflammatoire (macrophages, granulocytes neutrophiles) qu'immunitaire (lymphocytes).

2) Une hypersensibilité à un aliment.

Certes les aliments ont une responsabilité majeure dans la colite, mais **non par un mécanisme d'allergie ou d'intolérance. La maladie n'est pas due à l'agression de la muqueuse colique par un aliment mal toléré.** Les crudités et les fruits ne sont que des agents déclenchants des crises. Ils ne sont dangereux que parce que la paroi colique est le siège d'une inflammation permanente. C'est donc cette inflammation dont il faut trouver la cause afin de la traiter. Seul un traitement étiologique peut parvenir à guérir une colite.

3) L'utilisation d'antibiotiques.

Certains antibiotiques sont capables d'irriter sérieusement le colon, en modifiant dans un mauvais sens sa flore bactérienne et en agressant sa muqueuse. Cependant l'atteinte colique due à la prise d'antibiotiques guérit presque toujours plus ou moins vite, après l'arrêt du médicament. Ceci la distingue de la colique classique, considérée comme définitive.

4) Des altérations de la motricité digestive

Cette théorie suggère des perturbations de l'innervation colique et/ou des muscles lisses. Les altérations de la motricité existent, mais sont pour moi une conséquence de la colite et non sa cause.

5) Des altérations de la sensibilité viscérale

Autrement dit, il n'y a pas vraiment de maladie, mais seulement des patients dont le colon a une sensibilité exacerbée. Mais les antalgiques n'ont jamais guéri une colite.

6) Une psychopathie.

BONFILS (1982), cité par BOROTTO et coll. (1995), croyait que la colite était une maladie névrotique. Il avait même établi une classification distinguant l'obsédé fécal, le méticuleux obsessionnel et l'hystérophobique hypochondriaque. À mon avis, l'ordre des événements est inversé. **La maladie n'est pas d'origine psychique.** L'asthénie, les petits signes d'anxiété ou de dépression, les divers malaises sont la conséquence des douleurs, du gonflement du colon et des déperditions ioniques, importantes dans les formes diarrhéiques.

7) Une inflammation de la paroi colique.

C'est la seule conception qui paraisse vraisemblable. Cette **inflammation** est démontrée par **la présence excessive dans la paroi colique de diverses variétés de leucocytes**, en particulier mastocytes, macrophages et lymphocytes T (FIORAMONTI et coll. 2001) (BARBARA et coll. 2002). Les modèles animaux (PICHE et coll. 2002) ont permis de constater qu'une inflammation de la paroi colique, quelle que soit sa cause, **provoquait des anomalies de la motricité et de la sensibilité du colon**, autrement dit les symptômes de la colite. Il reste à déterminer quelle est l'origine de cette inflammation.

Je propose pour la colopathie fonctionnelle le mécanisme suivant :

- * Attaque de la muqueuse du grêle par l'alimentation moderne et certaines bactéries dangereuses qu'elle favorise.

- * Hyperperméabilité du grêle avec passage de macromolécules bactériennes et alimentaires.

- * **Expulsion de ces déchets, à travers la paroi colique**, par des cellules qui les transportent du sang à la lumière colique. Ces cellules constituent un infiltrat permanent qui entraîne une **inflammation chronique de la paroi colique.**

En somme :

- * **L'atteinte primitive siège au niveau du grêle** et le colon n'est atteint que secondairement.

- * **Le danger** ne vient pas de la lumière colique, mais **vient du sang.** C'est de là qu'arrivent les molécules dangereuses et les globules blancs qui vont les transporter.

Il est donc logique de proposer le **régime de type originel, en forçant sur les produits crus** et non sur les produits cuits, à l'inverse des pratiques médicales classiques.

Les résultats

La diététique a été essayée chez **237 malades** atteints de colite primitive, sans antécédents d'amibiase. **Dans 233 cas, une rémission complète**

a été obtenue, presque toujours dans un délai d'un mois. Tous les signes cliniques disparaissent progressivement, aussi bien les douleurs, le ballonnement, les troubles du transit que la fatigue, les petits troubles psychiques et les malaises. Les crudités et les fruits sont remarquablement tolérés par les patients, une fois passé le cap des premiers jours.

Chez certains patients peut persister une **diarrhée intermittente**. Il ne s'agit plus de la colite, mais d'un **processus d'épuration indolore** qui doit être respecté. Il ne faut pas administrer des médicaments pour ralentir le transit digestif, mais au contraire laisser s'écouler ce flux expurgeant l'organisme de ses déchets.

Deux personnes ont résisté à ma méthode et trois autres n'ont été que partiellement améliorées. Deux d'entre elles avaient un dolichocolon (colon trop long). Peut-être cette anomalie est-elle la cause de la résistance au traitement.

Pour les 233 autres, **il s'agit de rémissions et non de guérisons**. La reprise même isolée d'une quantité assez forte de blé ou de lait est sanctionnée dans les 24 heures par une petite poussée. **Le régime doit être maintenu toute la vie.**

B. COLITES MICROSCOPIQUES

Les colites microscopiques (SCHNEIDER et coll. 1998) sont beaucoup plus **rares** que la colite classique. Elles touchent surtout la **femme adulte**. Le signe majeur est une **diarrhée aqueuse** chronique fluctuante. On observe plus rarement des douleurs abdominales, une alternance de diarrhée et de constipation, des nausées et des vomissements. L'état général est conservé. Le lavement baryté et la coloscopie sont normaux.

Le diagnostic repose exclusivement sur les **biopsies** multiples et étagées de la muqueuse rectocolique. L'examen anatomopathologique permet de distinguer **deux variétés** de colite microscopique (BOGOMOLETZ 1996) (TREMINE 2000) :

1) La **colite collagène**, caractérisée par un dépôt de collagène formant une bande assez épaisse sous la membrane basale de l'épithélium colique.

2) La **colite lymphocytaire**, qui se signale par le nombre élevé de lymphocytes dans l'infiltrat inflammatoire. Dans la région intra-épithéliale, on recense au moins 20 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales.

Les colites microscopiques sont associées plus souvent que ne le voudrait le hasard à diverses maladies auto-immunes, mais surtout à des **rhumatismes inflammatoires** (SOULIER et coll. 1996) et à l'**atrophie villositaire de l'intestin grêle**.

Le mécanisme des colites microscopiques reste mystérieux. Aucun traitement n'est vraiment valable. L'évolution est généralement chronique, avec des poussées alternant avec des rémissions. De rares cas de guérison spontanée ont été rapportés.

Mon impression est que les colites microscopiques correspondent à une **pathologie d'élimination**. Les différences avec la colite banale proviendraient de la **structure des déchets à épurer**. Certains d'entre eux stimulent la production de collagène par les fibroblastes dans la colite collagène.

Dans la colite lymphocytaire, la présence d'une forte proportion de peptides expliquerait l'afflux de lymphocytes capables de reconnaître ces peptides lorsque des CPA les leur présentent, couplés à des molécules HLA.

Il paraît dès lors indiqué d'essayer le **régime ancestral** dans ce type de colopathie. Celui-ci a été suivi par **cinq patientes**, quatre atteintes de colite collagène, la cinquième de colite lymphocytaire. Quatre ont guéri, alors qu'une des quatre colites collagènes n'a pas été modifiée. Je rapporte ici un des succès.

Observation DIV 5

Mlle B..., âgée de 32 ans, vient me consulter en octobre 1995 pour un double problème :

1) Un **rhumatisme inflammatoire** dont elle souffre depuis l'âge de 18 ans, difficile à étiqueter mais ressemblant à une spondylarthrite ankylosante. Ce rhumatisme s'est avéré assez gênant pour justifier l'administration successive de sels d'or, d'antimalarique, de sulfasalazine et de méthotrexate couplés à des AINS et à des antalgiques.

2) Une **colite collagène** ayant débuté sept mois avant la consultation. Une diarrhée aqueuse chronique s'accompagne de douleurs abdominales et d'asthénie. L'endoscopie ne révèle pas d'anomalies coliques. Les biopsies mettent en évidence un **dépôt de collagène** en bande sous l'épithélium.

La patiente a remarqué un phénomène de **balancement** :

- * Lorsque la diarrhée augmente, le rhumatisme inflammatoire diminue.
- * Lorsque la diarrhée diminue, le rhumatisme inflammatoire augmente.

Le **régime hypotoxique** a entraîné en quelques semaines la **disparition complète des symptômes**, aussi bien ceux de l'arthropathie que ceux de la colite collagène. Après trois mois, la diététique a été appliquée de façon plus irrégulière. Les périodes où elle a été abandonnée ont été marquées par des rechutes, les périodes où elle a été reprise par des rémissions.

Commentaires

1) L'**association de la colite collagène avec un rhumatisme inflammatoire** n'est pas surprenante, car les deux affections relèvent **d'une même cause initiale** : une perméabilité exagérée de la muqueuse du grêle.

* Parmi les molécules qui traversent, certaines sont des **peptides** ayant un tropisme pour les articulations. En se couplant avec des molécules HLA, ils sont reconnus par les lymphocytes T qui s'activent et agressent les cellules porteuses des peptides, d'où le rhumatisme inflammatoire.

* Les molécules entrées dans l'organisme par la muqueuse du grêle, **peptides et autres structures**, sont transportées par des leucocytes à travers la muqueuse colique pour être rejetées dans la lumière digestive, d'où la colite collagène.

Le **balancement** entre les poussées de diarrhée et les poussées de rhumatisme inflammatoire est logique si l'on admet que la diarrhée permet au patient d'éliminer les peptides responsables de l'atteinte articulaire. Plus la diarrhée est forte, plus les peptides expulsés sont nombreux et plus les articulations sont libérées. Et vice versa.

C. RECTOCOLITE ULCÉROHÉMORRAGIQUE

La maladie

La rectocolite ulcérohémorragique (RCUH) était autrefois beaucoup plus répandue que le Crohn. Aujourd'hui **RCUH et Crohn ont une incidence voisine**. La RCUH touche davantage la femme que l'homme et débute souvent entre 30 et 50 ans.

Les deux principaux symptômes sont (GHOSH et coll. 2000) :

- * La **diarrhée** avec un nombre parfois fort élevé de selles trop liquides, contenant souvent du **sang** et/ou des **glaires**.

- * Le **ténésme**, se définissant par des brûlures anales et une envie douloureuse d'aller à la selle.

Les autres manifestations sont plus inconstantes : douleurs abdominales, fièvre, signes d'anémie. L'état général est rarement altéré et l'amaigrissement est ordinairement faible ou absent.

L'endoscopie révèle constamment des **lésions rectales** et fréquemment des **lésions coliques**. Les autres parties du tube digestif sont indemnes. Les lésions ont une **distribution continue**. La muqueuse est **rouge, friable, saignant** au moindre contact. La sous muqueuse est œdématiée, donnant aux vaisseaux un aspect flou.

Les biopsies montrent, dans la grande majorité des cas, des **lésions superficielles**, limitées à la muqueuse. Les microabcès sont rares et les granulomes inflammatoires absents. Les **cellules à mucus** sont raréfiées ou disparues.

La RCUH évolue par **poussées**, séparées par des **rémissions**. Certaines formes sont graves, soit en raison de la longueur des poussées et de la brièveté des rémissions, soit en raison de l'intensité des symptômes. En général toutefois, la RCUH s'avère nettement **moins sévère que le Crohn**.

Les principaux traitements (HANAUER 1993) sont la sulfasalazine, les salicylés, les corticoïdes locaux et généraux, les immunosuppresseurs et les interventions chirurgicales, en particulier la colectomie. La RCUH est considérée comme **chronique et incurable**. Cependant elle ne met pratiquement pas en danger la vie des patients (LEMANN 1996).

Comparaison entre RCUH et Crohn

Dans la première édition de ce livre, (décembre 1996), **je m'étais rangé parmi la minorité d'auteurs qui estiment que RCUH et Crohn constituent une même maladie**. Mes principaux arguments étaient les suivants :

- * Le Crohn est limité au colon dans 25 % des cas.

- * Chez 20 % des patients, le diagnostic différentiel est difficile entre les deux états, ce qui suggère des formes de passages.

- * Il a été rapporté des transformations de RCUH en Crohn.

Mais une étude plus approfondie m'a fait changer d'avis. Je suis aujourd'hui persuadé que RCUH et Crohn sont deux affections bien distinctes (OGOREK et FISHER 1994). Il existe en effet un assez grand nombre de différences, comme le révèle le tableau XXX.

Tableau XXX - LES DIFFÉRENCES ENTRE RCH ET CROHN

		RCH	CROHN
NUANCES CLINIQUES	Douleurs Sang dans selles Ténesme Amaigrissement Tabagisme	Occasionnelles Fréquent Fréquent Rare Protecteur	Fréquentes Rare Rare Fréquent Aggravant
SIÈGE DES LÉSIONS	Rectales Coliques Iléales Autres régions	Constantes Très fréquentes Absentes Absentes	Rares Inconstantes Fréquentes Possibles
ÉVOLUTION COMPLICATIONS	Évolution Fissure anale Fistule périanale Masse abdominale	Souvent modérée Occasionnelle Très rare Très rare	Souvent grave Fréquent Fréquent Fréquent
ASPECTS ENDOSCOPIQUES	Continuité lésions Vaisseaux Friabilité muqueuse Érythème Pétéchies Saignement profus Apthes Ulcères Rémission clinique	Constante Aspect flou Constante Constant Constantes Fréquent Rares Rares Persist. lésions	Exceptionnelle Souvent normaux Rare Inconstant Rares Rare Fréquents Fréquents Disparit. lésions
ASPECTS HISTOLOGIQUES	Inflam. transmurale Granulome inflam. Microabcès Sécrétion mucus Cellules à mucus	Absente Absents Rares Très diminuée Disparues	Présente Présents Très fréquents Très augmentée Présentes
TRAITEMENT	Nutrition artificielle Régime hypotoxique	Peu efficace Peu efficace	Souvent efficace Souvent efficace

Résultats du régime

Ma méthode a été testée chez **8 patients** atteints de RCUH. Alors que mes premières impressions étaient favorables (voir la première édition de cet ouvrage), mon opinion s'est modifiée à mesure qu'augmentaient le nombre de malades et le recul dont je disposais. **Aucun des 8 sujets n'a été clairement amélioré.** Ils connaissent des rémissions comme on en observe souvent de façon spontanée dans la RCUH. Ils ont tous rechuté après un temps variable, ce qui montre que la diététique a peu ou pas d'effets favorables. Contrairement au Crohn où il fait généralement merveille, **le régime hypotoxique échoue dans la RCUH.**

Cette constatation n'est pas si étonnante, si l'on considère que **l'alimentation artificielle**, dont nous verrons les points communs avec le régime ancestral, est aussi très souvent efficace dans le Crohn et fort peu utile dans la RCUH.

Réflexions sur le mécanisme de la RCUH

De l'échec du changement nutritionnel, on peut déduire que, à la différence de la colopathie fonctionnelle, des colites microscopiques et du Crohn, **la RCH ne s'explique pas par une pathologie d'élimination.**

Le siège superficiel des lésions, presque toujours limitées à la muqueuse, suggère que les **agents agresseurs** ne viennent pas du sang, mais de la **lumière du colon et du rectum.** Il pourrait s'agir de **certaines bactéries** et/ou de **certaines résidus** de la digestion alimentaire.

Pourquoi ces agents agresseurs inoffensifs pour les sujets sains deviennent-ils redoutables pour les sujets atteints de RCUH ? Peut-être parce que chez ces derniers la **muqueuse est mal protégée.** On note en effet la rarefaction ou l'absence de mucus et la **disparition des cellules à mucus.**

La situation est tout autre dans le Crohn, où les cellules à mucus sont non seulement présentes mais hyperactives, stimulées par le processus inflammatoire transpariétal.

Si l'absence de cellules à mucus constituait la **cause de la RCUH,** il resterait à expliquer pourquoi ces cellules ont disparu. Il ne paraît pas s'agir d'un processus auto-immun. Peut-être faut-il évoquer un **encrassage** survenant chez des individus génétiquement prédisposés. En ces cas, le régime de type originel, à défaut d'être curatif a peut-être une valeur préventive.

D. MALADIE DE CROHN***La maladie***

Le Crohn était autrefois une maladie rare, touchant 4 personnes sur 100 000 en France. Mais au cours des cinquante dernières années, sa fréquence a augmenté progressivement et nettement. Les chiffres actuels sont de 4 personnes sur 1000, soit cent fois plus qu'au début du siècle (GOWER-ROUSSEAU et coll. 1996). Il est plus répandu chez les Anglo-Saxons, les Scandinaves et les Juifs. Il commence en général entre 20 et 30 ans et en second lieu entre 50 et 60 ans (LASHNER 1995). Il frappe également les deux sexes. Les lésions sont souvent localisées à **l'iléon terminal,** parfois au **colon** et à **l'anus,** plus rarement en d'autres points du tube digestif.

Les principaux signes cliniques sont des **douleurs** abdominales, la **diarrhée prolongée,** l'émission de **glaires sanglantes,** une masse palpable éventuelle dans la fosse iliaque droite, la fièvre modérée, l'asthénie et l'amaigrissement. Sur le plan biologique, on note une VS accélérée, une CRP augmentée, une anémie légère, une leucocytose avec polynucléose et une hypoalbuminémie.

Le diagnostic est assuré par :

* **L'imagerie médicale,** avec le transit du grêle et lavement baryté et l'échographie abdominale (HABER 2000).

* Les **endoscopies,** rectoscopies, coloscopies et iléoscopies, complétées par des **biopsies.**

Les lésions histologiques sont étendues à **toute l'épaisseur de la paroi intestinale :**

* Dans la sous muqueuse, on observe un **infiltrat** formé de polynucléaires, macrophages, lymphocytes T et B, plasmocytes, mastocytes. Par

endroits, on trouve des **granulomes contenant des cellules géantes multinucléées**, ainsi que des **micro-abcès**.

* Au niveau de la muqueuse, on constate des **ulcérations**, un raccourcissement des villosités, une déformation des cryptes.

Les risques principaux sont les **fistules, les fissures, les abcès volumineux et les sténoses cicatricielles**. L'inflammation peut s'étendre au mésentère et aux ganglions lymphatiques voisins.

Des **manifestations extraintestinales** ne sont pas rares dans le Crohn (BELLANGER et GENDRE 1996). Les principales sont :

* **Articulaires** : arthrite périphérique non déformante, spondylarthrite ankylosante, sacroïlite isolée.

* **Cutanées** : érythème noueux (nodosités rouges), pyodermite gangréneuse (suppuration avec gangrène).

* **Buccales** : aphtes, œdème des lèvres, perlèche, gingivite (GABIOUD et coll. 1999).

* **Oculaires** : uvéite (inflammation de l'iris, du corps ciliaire ou de la choroïde), épisclérite (inflammation du tissu qui entoure la sclérotique) (VAN DE SCHEUR et coll. 2002).

* **Hépatobiliaires** : hépatite chronique, stéatose hépatique, lithiase biliaire, cholangite sclérosante primitive (RAJ et LICHTENSTEIN 1999).

Mais bien d'autres organes et tissus peuvent être touchés, quoique beaucoup plus rarement (BOUHNİK et coll. 1993).

Le Crohn évolue par **poussées successives**, séparées par des rémissions parfois complètes, souvent incomplètes. Les principaux traitements (BONNET et MODIGLIANI 1996) (STEIN et LICHTENSTEIN 2001) sont les salicylés, la salazopyrine, les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les inhibiteurs du TNF- α , les anti-infectieux, la nutrition artificielle et la chirurgie. **L'affection est considérée comme incurable. Après 15 ans d'évolution, 90 % des patients ont subi des mutilations chirurgicales**. Malheureusement, l'ablation du segment enflammé n'entraîne qu'une rémission transitoire. **Le Crohn récidive presque toujours** (SARTOR 1998), sur une autre portion du tube digestif.

Une théorie sur la pathogénie du Crohn

J'envisage pour la maladie de Crohn **un mécanisme analogue à celui de la colite**. La gravité du Crohn tiendrait à une différence dans les **déchets** à éliminer, peut-être une quantité plus forte, plus probablement une **structure plus complexe**. Les cellules mobilisées pour le transport seraient donc plus nombreuses. Quant aux diverses lésions anatomopathologiques, elles peuvent s'expliquer de la façon suivante :

* Les **microabcès** sont constitués de petites quantités de pus, correspondant à la libération de leur contenu cellulaire par des polynucléaires et des macrophages morts. Cette mort peut avoir deux origines : soit un épuisement des leucocytes trop chargés en molécules nocives, soit un combat avec des bactéries ayant pénétré dans la paroi intestinale à travers une muqueuse fragilisée et ulcérée.

* Les **granulomes inflammatoires** correspondent à une réaction des macrophages assez habituelle, lorsqu'ils sont agressés chroniquement, ce

qui est le cas lorsqu'ils transportent des déchets dangereux. Les macrophages se transforment en **cellules dites épithélioïdes** (HERESBACH et coll. 1999) où fusionnent pour former des **cellules géantes**, probablement mieux armées pour exercer leur fonction d'éboueur et résister aux agressions des bactéries venues de la lumière intestinale.

* Les **ulcérations** relèvent sans doute de plusieurs causes :

- a) Ouverture de microabcès dans la lumière digestive.
- b) Lésions de l'épithélium de surface par le passage de nombreux leucocytes activés et surtout d'amas de cellules géantes, se précipitant dans le chyle.
- c) Desquamation d'entérocytes sous l'influence de cytokines émises par les leucocytes infiltrant la paroi.
- d) Production de nombreux radicaux libres, liée à l'intensité de la réponse inflammatoire, ces dérivés oxygénés agressant la muqueuse du grêle.

Les **cytokines** libérées par les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes me paraissent d'autre part responsables :

* D'une **irritation des muscles lisses intestinaux**, dont les contractions trop vives provoquent les douleurs abdominales dont souffrent les patients.

* D'une **stimulation des cellules à mucus** dont la sécrétion est fortement augmentée.

L'activation de plusieurs variétés de **leucocytes** et la sécrétion de multiples **cytokines proinflammatoires** provoquent la libération et l'activation de **métalloprotéinases matricielles** qui dégradent les tissus, ce qui peut générer les fistules, les fissures, les gros abcès et les sténoses fibreuses (SHANAHAN 2002).

Ces hypothèses pathogéniques sont représentées sur la figure 81.

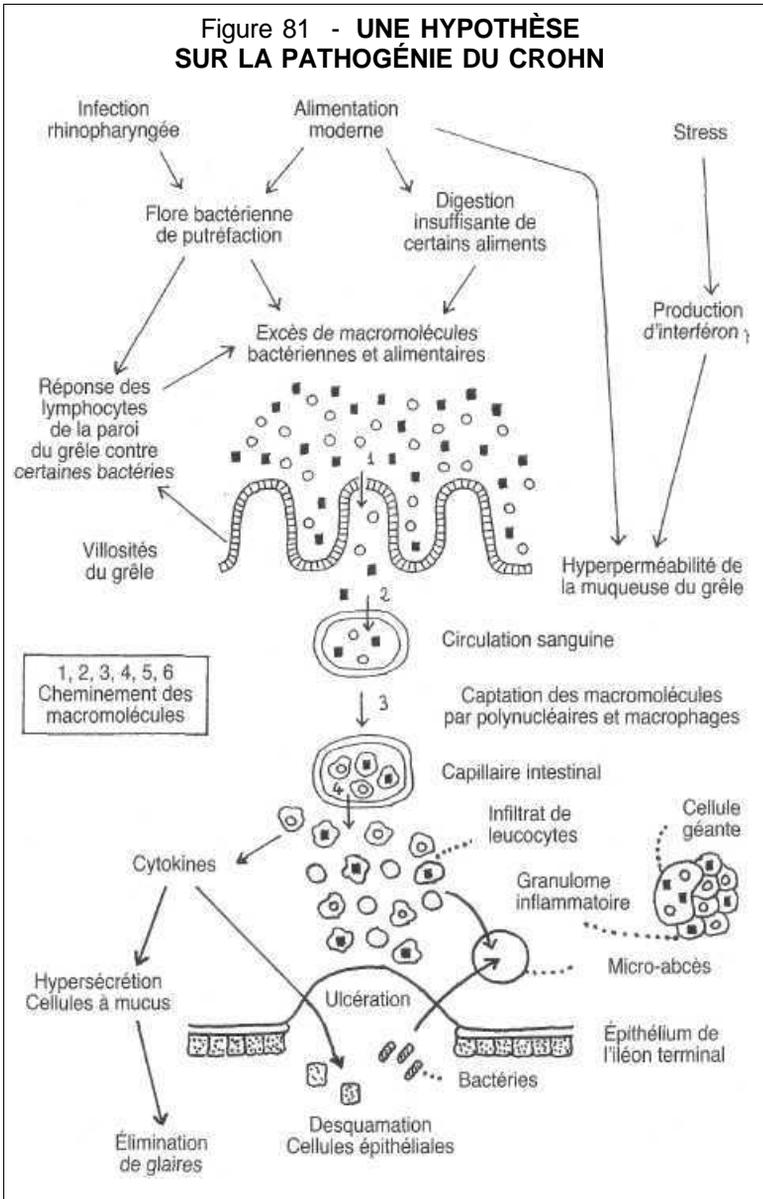
Les macromolécules incriminées dans le Crohn peuvent être expulsées, non seulement à travers la paroi du colon, mais aussi à travers la paroi de l'iléon terminal, du rectum ou d'un autre segment du tube digestif. La proportion des diverses cellules et cytokines dans l'infiltrat suggère **une réponse beaucoup plus inflammatoire qu'immunitaire** (MAC DERMOTT et coll. 1993), ce qui est corroboré par l'absence d'association entre Crohn et HLA et l'inefficacité de la ciclosporine qui réduit en vain la réponse immunitaire (SANDBORN 1995). Le Crohn se rattache à la pathologie d'élimination et non à l'auto-immunité. Le Crohn est pour moi une **colite géante**.

Plusieurs éléments viennent soutenir cette thèse et méritent d'être discutés :

1) Le Crohn est une maladie polyfactorielle

L'intervention de **facteurs génétiques** est évidente dans le Crohn. La fréquence dans la population générale est de 0,4 %, mais chez les **jumeaux vrais** des malades elle monte à 44 % (SHANAHAN 200). Il existe donc des **gènes de susceptibilité**.

Un de ces gènes a été récemment identifié. Il s'agit du **gène NOD2** sur le chromosome 16, qui présente des **mutations** chez 20 % des patients atteints de Crohn. Ce gène est exprimé seulement sur les **monocytes/macrophages** et code pour un **récepteur** dans le cytosol, qui se lie à des structures



dérivées des **bactéries** (VAN HELL et coll. 2001). L'existence de ce gène est parfaitement compatible avec mes conceptions, car :

* Les macrophages porteurs du gène NOD2 mutant pourraient être capables de transporter des quantités plus élevées de déchets bactériens à éliminer, d'où une **augmentation de l'intensité des épurations**.

* La liaison de la protéine NOD2 avec son ligand active le facteur de transcription NF-kB, ce qui stimule les macrophages, d'où une **augmentation de l'inflammation de la paroi digestive**.

Cependant 56 % des jumeaux vrais demeurent indemnes. Ceci prouve que les gènes de susceptibilité ne suffisent pas. Il existe donc des **facteurs de l'environnement**.

Ceci est confirmé par d'autres arguments (COLOMBEL et GOWER-ROUSSEAU 1994) :

- * L'augmentation planétaire de la fréquence du Crohn depuis la Seconde Guerre mondiale, correspond à la diffusion du mode de vie occidental.

- * Un gradient d'incidence plus fort au Nord qu'au Sud, établi aux États-Unis, probable en Europe.

- * La forte incidence du Crohn chez les Noirs Américains (aussi forte que chez les Blancs Américains) contrastant avec l'extrême rareté chez les Noirs Africains (LASHNER 1995).

- * La prédominance en milieu urbain par rapport au milieu rural.

- * La prédominance chez les sujets de niveau socio-éducatif élevé.

Si l'on écarte les radiations, les produits chimiques, les médicaments et les virus qui ne semblent pas en cause dans le Crohn, il faut suspecter **les bactéries et les aliments**. Le **tabac** intervient aussi, car le Crohn est plus fréquent et plus grave chez les fumeurs. Des macromolécules issues du tabac se mêlent donc aux macromolécules bactériennes et alimentaires véhiculées par les leucocytes à travers les parois du tube digestif.

2) *Le Crohn s'accompagne d'une hyperperméabilité du grêle*

Ce phénomène pouvait être suspecté, car les malades présentent nettement plus souvent que les témoins normaux certaines affections auto-immunes (SPA, UAA, purpura thrombocytopénique idiopathique, LED, SEP) et certaines pathologies d'élimination (psoriasis, Behçet) (SOFAER 1993). Le point commun à tous ces états est une augmentation de la perméabilité du grêle.

Celle-ci a été **directement démontrée dans le Crohn** par HOLLANDER et coll. (1986) (cités par FIOCCHI 1998), OLAISON et coll. (1990) (cités par SODERHOLM et coll. 2002), PIRONI et coll. (1992), GIBSON (1993) YACISHIN et coll. (1995) (cités par FIOCCHI 1998) et MEDDINGS (1997) (cités par SODERHOLM et coll. 2002). Mieux encore, MAY et coll. (1993) MA et KRUGLIAK (1996), HILSDEN et coll. (1996) ont étudié **les apparentés aux malades** :

- * La plupart (85 %) ont une perméabilité intestinale normale.

- * Les autres (15 %) ont une perméabilité intestinale nettement accrue.

Seuls ces derniers ont un risque élevé de développer un Crohn.

WYATT et coll. (1993) ont montré qu'une **augmentation de l'hyperperméabilité** habituelle du grêle était annonciatrice d'une **poussée du Crohn**. SODERHOLM et coll. (2002) ont mis en évidence une **distension des jonctions serrées** qui unissent les entérocytes, ce qui suggère des perturbations de la contractilité du **cytosquelette des entérocytes**.

3) *La nutrition artificielle est remarquablement efficace dans le Crohn*

La nutrition artificielle consiste à remplacer la nourriture habituelle par un **mélange d'acides aminés, de sucres simples et de graisses simples**. Ce mélange est administré :

* Soit par perfusion intraveineuse, et l'on parle **d'alimentation parentérale** (Azonutril).

* Soit par voie buccale, et l'on parle **d'alimentation élémentaire** (Vivonex).

On sait depuis plus de 20 ans que **la nutrition artificielle** est supérieure aux corticoïdes et **constitue le meilleur traitement du Crohn** (HALPHEN et coll. 1993) (GORARD et coll. 1993) (RIORDAN et coll. 1993) (KING et coll. 1997). La nutrition artificielle obtient en quelques jours une rémission chez la plupart des malades. **Malheureusement elle est rarement prolongée au-delà de quelques semaines**, car elle nécessite, soit 4 heures par jour de perfusions intraveineuses, soit l'absorption d'un produit au goût écœurant. Quelque temps après l'arrêt du traitement, les patients rechutent.

Le **mode d'action de la nutrition artificielle** n'est pas élucidé. À mon avis, il est dû à la forte diminution ou à la suppression des molécules nuisibles dans le grêle. En effet :

* Les céréales, les produits laitiers, les produits cuits sont totalement abolis et les corps de structure simple qui les remplacent ne posent aucun problème pour les enzymes et les mucines.

* La flore bactérienne est profondément modifiée dans le bon sens.

4) *Certains aliments sont dangereux dans le Crohn*

RIORDAN et coll. (1993) ont soumis au régime élémentaire 93 Crohn, pendant 14 jours, et obtenu une rémission chez 78 d'entre eux. Ils ont séparé ceux-ci en deux lots :

* 38 ont repris leur **nutrition habituelle** et ont été traités par **corticoïdes**.

* Chez les 40 autres, un aliment nouveau a été réintroduit chaque jour. Chaque aliment réveillant les symptômes (diarrhée, douleurs) a été considéré comme dangereux et exclu. Le tableau XXXI dresse la liste des substances entrant dans ce cadre. Avec **un simple régime d'exclusion**, les rémissions ont été bien plus longues qu'avec les corticoïdes.

Il est intéressant de noter que **les céréales, le lait et certains produits cuits paraissent fréquemment redoutables pour les malades**.

Les résultats

Le régime hypotoxique a été mis en œuvre dans 99 cas de Crohn, mais je retiendrai seulement les **72 patients** pour lesquels le recul est supérieur à

Tableau XXXI - **ALIMENTS DANGEREUX DANS LE CROHN**
Riordan et coll. (1993)

Par ordre de fréquence :

1. Maïs ✧.
2. Blé ✧, Lait ∞, Levure.
3. Œuf +, Pommes de terre +, Seigle ✧, Thé +, Café +.
4. Pommes, Avoine ✧, Chocolat, Champignons +.

L'intolérance porte souvent sur plusieurs aliments.

✧ = Céréale.

∞ = Lait.

+ = Produit cuit.

un an. Le bilan est de **62 succès** francs, avec rémission complète ou quasi complète, **9 résultats** plus nuancés et **un seul échec vrai**.

Cet échec a été constaté chez une femme de 42 ans. Le changement nutritionnel a nettement atténué les troubles digestifs, mais a laissé persister une asthénie marquée, des périodes de fièvre autour de 38 °C et des douleurs articulaires multiples.

Pour expliquer cette résistance inhabituelle à ma méthode, je n'ai que des **hypothèses**, les trois plus vraisemblables étant celles-ci :

- * L'impossibilité de restaurer l'étanchéité de la muqueuse duodénale et jéjunale, celle-ci ayant été trop gravement lésée,

- * La nécessité d'une diététique plus prolongée, bien que celle-ci soit très bien suivie depuis deux ans. Le Crohn avait 30 ans d'ancienneté, ce qui suggère que la quantité de molécules à éliminer était importante et n'est peut-être pas épuisée,

- * Une structure cérébrale particulière chez une femme intelligente, sensible, et qui a subi depuis son enfance une multitude de stress dans plusieurs domaines.

Je parlerai ensuite d'un de ces cas où le succès a été imparfait et de deux réussites complètes.

Observation CRO 11

Mme B..., âgée de 45 ans, a pour seuls antécédents personnels une sinusite chronique ancienne et une colite banale. Elle vient me demander conseil en octobre 1996 pour une **maladie de Crohn évoluant depuis 14 ans**.

C'est en effet en 1982 que sont apparus les premiers symptômes : une asthénie importante, des douleurs abdominales et une diarrhée chronique, avec 20 selles liquides par jour. L'endoscopie et les biopsies mettent en évidence des aspects typiques de Crohn : ulcérations, micro-abcès et granulomes inflammatoires. Les lésions sont localisées à **l'iléon terminal** et au **caecum**.

Les traitements médicaux (sulfasalazine, salicylés, corticoïdes) ne peuvent enrayer la progression de ce Crohn qui va se compliquer à trois reprises **d'abcès volumineux**, le premier en 1983, le second en 1989 et le troisième en 1990. Le premier abcès a obligé à réséquer l'iléon terminal et le caecum. Les deux abcès suivants situés dans la zone d'anastomose ont entraîné chacun l'ablation de 20 centimètres de colon. Après ces **trois interventions chirurgicales**, la maladie est entrée en rémission pendant cinq ans.

En 1995, le Crohn repart et va bientôt se compliquer à nouveau. L'inflammation provoque une fibrose se traduisant par un **rétrécissement de la région anastomotique**, sur une longueur de 20 centimètres. Cette sténose est responsable **d'épisodes de subocclusion intestinale**. La malade a cependant pu éviter une quatrième opération, mais le Crohn est toujours évolutif.

Mme B... a toujours été strictement végétarienne. Depuis l'apparition du Crohn, elle suit les conseils diététiques classiques pour cette affection et évite les fruits et les crudités. **Elle se rabat donc sur les céréales et les produits laitiers.**

Le **régime hypotoxique** a été suivi de façon correcte. La patiente a supprimé d'elle-même les médicaments qu'elle jugeait inefficaces. J'ai revu Mme B... après 15 mois de diététique. Elle a toujours des accès subocclusifs. Son état général est assez bon et sa fatigue s'est atténuée. Elle a en moyenne trois selles trop liquides par jour, contenant parfois quelques glaires.

Commentaires

1) **Le changement nutritionnel** peut faire disparaître les ulcérations, les microabcès et les granulomes inflammatoires, bref le processus inflammatoire caractéristique du Crohn. Mais **il ne peut rien contre certaines lésions définitives, telles que les fissures, les fistules, les macroabcès et les sténoses fibreuses**. La même situation a été rencontrée pour les déformations articulaires de la PR, la fibrose des glandes lacrymales et salivaires dans le GS ou certaines destructions du système nerveux dans la SEP.

2) Cette malade n'a pas été victime de nouvelles poussées graves et sa symptomatologie s'est plutôt atténuée, même si on reste loin de la rémission. Il est probable que le régime originel a fait régresser certaines lésions du Crohn. Mais **la région rétrécie et fibrosée constitue un foyer inflammatoire inexpugnable** et pouvant entretenir les troubles cliniques. C'est seulement après exérèse du segment sténosé (éventualité possible dans un avenir plus ou moins proche) que l'on pourra espérer guérir ce Crohn par ma méthode.

3) **La surconsommation de céréales et de produits laitiers** a probablement augmenté les risques de complications, favorisant la survenue des trois abcès et de la sténose.

4) Les huit autres patients chez lesquels la diététique a obtenu seulement des résultats partiels étaient **tous affligés d'une complication** :

* Cinq avaient une ou plusieurs sténoses.

* Un avait plusieurs fistules.

* Deux avaient un intestin grêle raccourci, réduit à 1,80 mètre au lieu de 6 mètres par plusieurs interventions chirurgicales.

En dehors des deux derniers malades pour lesquels il n'y a guère de recours, un **nettoyage chirurgical des lésions irréductibles** est la seule solution si l'on veut bénéficier de toute l'efficacité du régime hypotoxique.

Observation CRO 1

Mme R... est âgée de 29 ans lorsqu'elle vient me consulter. Elle ne présente aucun antécédent familial ou personnel, en dehors de son double problème : une spondylarthrite ankylosante et une maladie de Crohn.

La **SPA** a débuté 11 ans auparavant. Les douleurs prédominent au niveau du coccyx, de la hanche gauche, du rachis cervical, des épaules et des talons. La VS est accélérée à 30/60, l'hémogramme révèle une leucocytose avec 11 000 globules blancs. Les radiographies affirment une sacroiliite bilatérale au stade 1. HLA-B27 est présent. L'évolution s'effectue par poussées, déclenchées par des stress et séparées par des rémissions incomplètes. Le traitement par AINS n'a qu'une efficacité limitée.

Le **Crohn** a commencé 2 ans auparavant. La symptomatologie comporte des douleurs abdominales, plusieurs selles liquides par jour et une

altération de l'état général. La VS est montée à 60/105 et la leucocytose à 17 000. Une endoscopie avec biopsie a mis en évidence des lésions caractéristiques d'un Crohn, localisé à l'iléon terminal. Un traitement par corticoïdes, puis salicylés, a été entrepris sans grand profit. L'index de Best qui permet d'apprécier la gravité d'un Crohn oscille entre 200 et 250.

Le régime ancestral a entraîné en quelques semaines la disparition progressive des signes articulaires et des signes intestinaux. La VS est tombée à 15/28 et le nombre de leucocytes à 5 800. **Aucune rechute** de la SPA et du Crohn n'est survenue depuis plus de 10 ans.

Commentaires

1) Alors que le Crohn passe pour incurable, on s'aperçoit **qu'une diététique bien choisie conduit à une rémission complète.**

2) **Le régime originel** agit probablement de la même manière que la nutrition artificielle, mais il a l'avantage d'être **agréable sur le plan gastronomique et praticable ad vitam aeternam.**

3) Il existe chez cette malade un **tabagisme**, de l'ordre de 20 cigarettes par jour. Le tabac est un élément favorisant du Crohn. Il n'a pas empêché l'effet bénéfique du régime, de même qu'il n'empêche pas l'effet bénéfique de la nutrition artificielle.

4) **Le Crohn et la SPA** sont beaucoup plus souvent associés que ne le voudrait le hasard. Ceci est lié à mon sens à l'**hyperperméabilité du grêle**, commune à ces deux états.

Observation CRO 7

Mlle D..., âgée de 19 ans, ne possède aucun antécédent pathologique important. Depuis juin 1994, elle est fortement handicapée par des troubles digestifs, qui se sont installés assez brutalement à la suite d'un **stress** constitué par une interruption volontaire de grossesse. Des **douleurs** de la paroi gauche de l'abdomen souvent vives s'accompagnent de l'émission de **selles très nombreuses**, jusqu'à 30 par jour, **liquides** et parfois **sanglantes**. L'état général est altéré. On ne note pas de fièvre, ni de masse palpable à l'examen de l'abdomen. On croit d'abord à une étiologie infectieuse, mais tous les traitements échouent.

Au cours des mois suivants, le tableau s'aggrave progressivement. **L'asthénie** devient intense, la **leucocytose** sanguine va croissant avec 16 000 globules blancs, la **vitesse de sédimentation** est de plus en plus accélérée. La jeune femme va consulter un gastro-entérologue qui pratique une **endoscopie** et des **biopsies**. Il observe une atteinte étendue sur 30 centimètres de la dernière anse iléale, avec des ulcérations de la muqueuse et un œdème de la sous-muqueuse. L'examen anatomopathologique montre un infiltrat inflammatoire avec de nombreux leucocytes, en particulier beaucoup de polynucléaires et des micro-abcès. On ne constate pas de granulomes inflammatoires.

Le diagnostic de **maladie de Crohn** est porté. Des corticoïdes sont administrés à doses dégressives, puis relayés par des salicylés. Ce traitement améliore la situation, mais le Crohn reste actif. **La malade a peur de manger**, car les repas réveillent souvent les troubles digestifs, provoquant des douleurs abdominales et une diarrhée brutale.

Mlle D... se présente à mon cabinet après 15 mois d'évolution. **Le régime de type originel** est mis en place et pratiqué de façon très correcte. En moins d'un mois, la **rémission complète** est obtenue et persiste toujours après **huit ans** de diététique. La fatigue a complètement disparu et le tonus physique et psychique est excellent. Les douleurs abdominales ne se sont pas reproduites. Le transit intestinal et l'aspect des selles se sont normalisés. Les repas sont maintenant abordés sans aucune crainte. Le taux de leucocytes sanguins et la VS se sont corrigés. Les **médicaments** ont été rapidement diminués, puis **arrêtés**.

Lorsque Mlle D... subit des **stress** ou fait des **entorses** au régime, des signes mineurs de Crohn réapparaissent. Dans l'ensemble, la **situation est excellente** et la patiente continue sans difficulté ses études, s'est mariée et a eu un enfant, sans problème particulier.

Commentaires

1) Malgré l'absence de granulomes inflammatoires dans les zones biopsiées, le diagnostic de Crohn ne fait aucun doute. La seule maladie qui, en pratique, peut simuler un Crohn est la RCUH. Mais **la RCUH ne touche jamais la dernière anse iléale**.

2) La poussée initiale a été déclenchée par un stress et les minimes résurgences actuelles du Crohn sont induites par des **stress**. Ce fait peut s'expliquer par le mécanisme suivant, auquel j'ai déjà fait appel au sujet d'autres maladies : Stress ==> Réponse de cellules du système nerveux central ==> Libération de **neuropeptides** ==> Stimulation des lymphocytes TH1 ==> Sécrétion d'**interféron y** ==> Fixation de l'interféron y sur des récepteurs au pôle basai des entérocytes ==> **Écartement des entérocytes** ==> Passage d'un nombre nettement accru de macromolécules nocives ==> **Recrutement de beaucoup de leucocytes** pour transporter ces molécules à travers la paroi de l'iléon terminal ==> Nette augmentation de l'infiltrat cellulaire transpariétal ==> Libération de **médiateurs de l'inflammation** ==> Poussée du Crohn.

3) Les corticoïdes et les salicylés ont souvent un effet favorable, mais ne peuvent guérir le Crohn. En effet ils s'attaquent à l'inflammation, mais non à la cause de l'inflammation. **Le régime alimentaire** est beaucoup plus efficace, car il **corrige l'hyperperméabilité de la muqueuse du grêle**, que je considère comme le facteur étiologique essentiel du Crohn.

Conclusion

La maladie de Crohn a une mauvaise réputation tout à fait justifiée. Elle ne guérit pas, elle est douloureuse, fatigante, invalidante, grevée de complications nécessitant de multiples interventions chirurgicales. Pourtant, **dans mon expérience, elle a presque toujours été curable par un mode nutritionnel bien choisi** (SEIGNALET 1998).

Bien entendu, comme à l'ordinaire lorsqu'on utilise la diététique, il s'agit de **rémissions et non de guérisons**. Si le patient retourne à l'alimentation moderne, il est voué, tôt ou tard à la rechute.

Il eut été très instructif de savoir si ces beaux succès cliniques s'accompagnent de la disparition des signes histologiques. Hélas, la plupart

des sujets, une fois tirés d'affaire d'une maladie qui les persécutait, souvent depuis plusieurs années, n'ont guère envie de se livrer à de nouvelles explorations. Une endoscopie de contrôle avec biopsie n'a pu être pratiquée que chez **neuf d'entre eux**. Dans six cas, les lésions s'étaient effacées, dans les trois autres, elles persistaient, mais avaient fortement diminué en superficie et en intensité, ce qui peut s'interpréter de deux manières :

* La rémission clinique précède la rémission histologique et cette dernière arrivera après un délai plus long.

* Les anomalies histologiques sont définitives, mais modérées, se situant au-dessous du seuil nécessaire à l'apparition des signes cliniques.

Finalement, **le régime alimentaire ancestral** constitue la seule thérapeutique fréquemment ou constamment efficace et **change radicalement le pronostic de la maladie de Crohn**.

E. GASTRITE

La gastrite est très polymorphe sur le plan **clinique**. Les symptômes le plus souvent rencontrés sont les brûlures épigastriques, les nausées et la perte d'appétit. Le diagnostic est basé sur la **gastroscopie** qui révèle l'aspect enflammé de la paroi gastrique et sur les **biopsies** qui mettent en évidence des altérations de la muqueuse et un infiltrat de leucocytes dans la sous-muqueuse.

Certains auteurs attribuent une responsabilité importante à la bactérie *Helicobacter pylori* dans la genèse des gastrites. D'autres auteurs sont d'un avis opposé. Je me range du côté de ces derniers, car **l'application du régime alimentaire originel obtient de remarquables résultats** dans les gastrites. Sur 19 **patients**, un a été amélioré et les 18 autres guéris.

Ceci montre qu'*Helicobacter pylori* n'est qu'accessoire et suggère fortement que la gastrite appartient à la **pathologie d'élimination**.

Un reflux gastro-œsophagien accompagne souvent la gastrite. Il a régressé avec le changement nutritionnel chez 11 sujets sur 16. Les cas rebelles s'expliquent par la persistance des lésions anatomiques irréversibles : béance du cardia ou hernie hiatale.

LA PATHOLOGIE D'ÉLIMINATION CUTANÉE

« Comment imaginer de prévenir, et plus encore de corriger, par une seule molécule des altérations qui relèvent d'une multitude de facteurs ? »

Professeur Michel MASSOL.

A. ACNE

L'acné touche 80 % des adolescents et prend une fois sur cinq une allure sévère ou persistante. 5 % environ des patients gardent des cicatrices indélébiles. L'acné disparaît généralement chez l'adulte, mais persiste 10 fois sur 100 après 25 ans (AUFFRET 2000).

La maladie

L'acné n'est pas une maladie infectieuse, mais une **atteinte inflammatoire des glandes sébacées annexées aux follicules pileux** (FAURE 1993) (CHIVOT 1993). Les deux phénomènes initiaux sont :

* La prolifération accrue de l'épithélium du canal de la glande sébacée, correspondant à une **hyperkératinisation**.

* **La production exagérée de sébum** ou séborrhée, favorisée par les androgènes, ce qui explique la prédominance masculine.

Le canal de la glande sébacée et le follicule pileux sont bientôt encombrés par les cellules épithéliales desquamées, la kératine et le sébum probablement plus épais et plus visqueux qu'à l'état normal, dans lequel se produit une **colonisation bactérienne**, surtout par *Propionibacterium acnes*, mais aussi par *Staphylococcus epidermidis*. Ces divers phénomènes aboutissent à l'**obstruction du canal**. Ainsi se forme le **comédon ou point noir**. Ce comédon peut susciter une réaction inflammatoire qui aboutit à la **pustule**. Mentionnons aussi la présence **d'élevures blanches**, correspondant à des microkystes.

Les lésions prédominent généralement sur le visage et le thorax. **Les acnés communes** (rétentionnelles, papulopustuleuses) guérissent sans laisser de traces. Par contre, **les acnés graves** (nodulaires, conglobata, fulminantes) entraînent souvent des cicatrices dysharmonieuses.

Les traitements de l'acné sont multiples (DELANOË et DE PROST 1997) :

* Kératolytiques en applications locales : vitamine A acide, lactate d'ammonium.

* Anti-inflammatoires.

* Antibiotiques.

* Sels de zinc.

* Hormonothérapie antiandrogènes.

* Isotrétinoïne, réservé aux formes sévères car elle est tératogène.

Ces traitements parviennent souvent à juguler les poussées, mais leur arrêt est presque toujours suivi de rechute. **Les médications sont donc finalement décevantes.**

Réflexions sur le mécanisme de l'acné

Quand on consulte des traités de dermatologie, on constate que **l'origine de l'acné n'est pas élucidée**. L'infection du sébum est attribuée à la prolifération des bactéries *Propionibacterium acnes* et/ou *staphylococcus epidermidis*. Quant à la rétention sébacée, elle est due à l'épaississement du sébum et à l'hyperkératinisation. Jusqu'ici, tout va bien. Mais nul n'explique la production exagérée d'un sébum épaissi et l'hyperkératinisation, qui sont les deux phénomènes initiaux (BEYLOT 2002). La plupart des auteurs incriminent les androgènes (KROWCHUK 2000). Malheureusement, les antiandrogènes n'ont jamais guéri l'acné.

Ce vide pathogénique a pour corollaire l'administration de médicaments sans visées étiologiques, ce qui explique leur maigre action.

Dans ma conception, **la prolifération épithéliale et la séborrhée correspondent à deux modes d'élimination de macromolécules**, transportées du sang jusqu'aux glandes sébacées, afin d'être rejetées à l'extérieur de l'organisme par la sécrétion de ces glandes. À l'appui de ma thèse s'inscrit la présence de **nombreux polynucléaires neutrophiles et lymphocytes T CD4** dans les lésions précoces de l'acné (AUFFRET 2003).

KROWCHUK (2000) a proposé que ces polynucléaires neutrophiles soient venus pour phagocyter les bactéries cutanées. Ceci est vrai, car les pustules contiennent du pus, constitué par un amas de polynucléaires neutrophiles morts, probablement après avoir phagocyté des bactéries. Mais la formation de pustules se situe à un stade tardif. À mon avis, **les leucocytes interviennent aussi et surtout au stade initial de l'acné**.

Les polynucléaires neutrophiles, transportent des déchets depuis le sang, via le derme, **jusqu'à l'intérieur des glandes sébacées**. Ils sont en effet abondants dans le comédon (AUFFRET 2003). **Ils libèrent des enzymes qui brisent la paroi du follicule pileux**. Ceci permet l'extension de l'inflammation au derme, avec constitution de papules, pustules et nodules.

Quant aux **lymphocytes T CD4**, ils émettent des **signaux pour stimuler l'activité des glandes sébacées**, d'où l'hypersécrétion du sébum et la desquamation des cellules épithéliales. **Ma conception du mécanisme de l'acné** est résumée sur la figure 82.

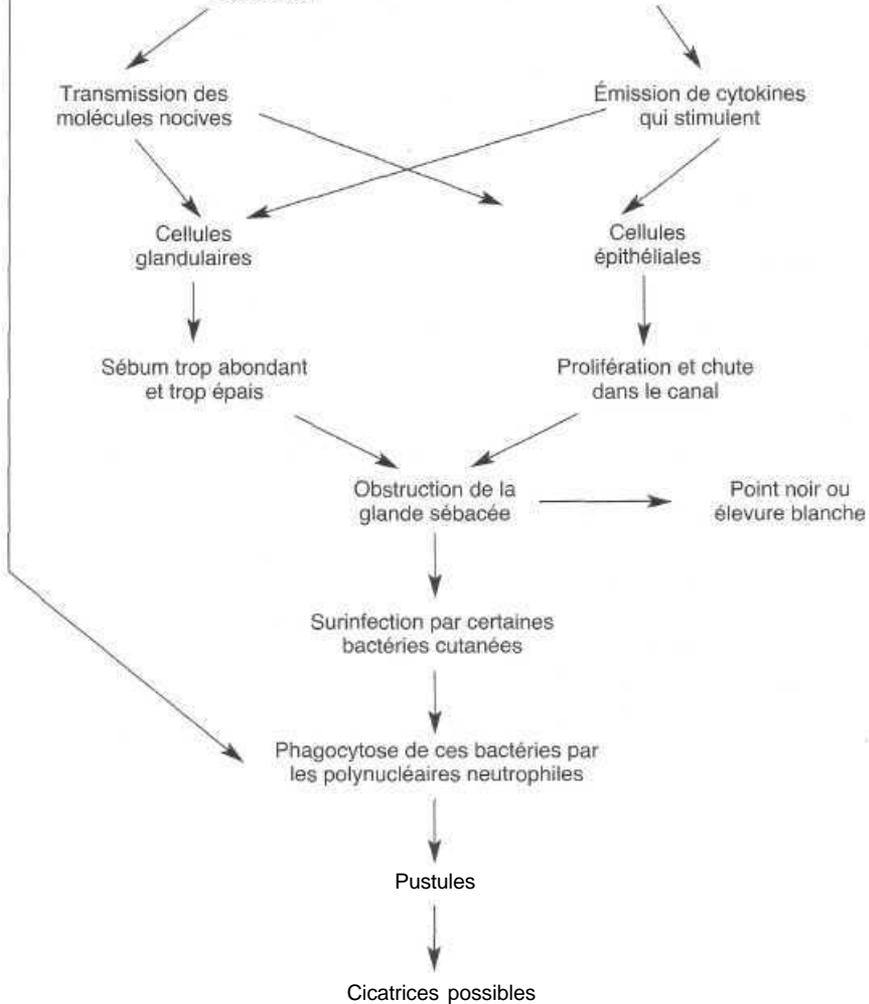
Il devient logique, pour tester l'élimination transcutanée des déchets de conseiller le régime alimentaire ancestral.

Figure 82 - UNE HYPOTHÈSE SUR LA PATHOGÉNIE DE L'ACNÉ

Présence dans l'organisme de molécules alimentaires et bactériennes, entrées par la muqueuse du grêle trop perméable et incassables par les enzymes.

Captation de ces molécules par des polynucléaires neutrophiles.

Transport de ces polynucléaires neutrophiles jusqu'à la peau au voisinage des glandes sébacées.



Les résultats

Les **42 malades** qui ont adopté la diététique **en ont tous tiré bénéfice**. Les lésions inflammatoires ont nettement diminué chez 2 d'entre eux et totalement régressé chez les 40 autres. Par contre, les **cicatrices** séquellaires des poussées précédentes sont **irréversibles**. Il faut donc insister sur l'importance de traiter précocement.

L'acné est une affection bénigne, qui ne menace pas la vie des patients comme certaines maladies décrites dans cet ouvrage. Mais par sa chronicité et son indifférence relative aux traitements classiques, elle pose certains problèmes. Elle a des **conséquences néfastes sur l'esthétique**, ce qui entraîne des soucis et des complexes chez certains adolescents. Il est donc bon de savoir **qu'un simple régime alimentaire est capable d'atténuer considérablement ou de faire disparaître les lésions d'acné**.

B. ECZÉMA

L'eczéma est une affection cutanée, dont les **manifestations cliniques** sont la conséquence des **lésions anatomopathologiques** (LE POITVIN et CRIBIER 1998) :

- * L'érythème (rougeur) traduit la dilatation des vaisseaux superficiels de la peau.

- * Le **prurit** (démangeaisons) découle de l'inflammation de la peau envahie par les cellules de Langerhans, les leucocytes (lymphocytes T, macrophages et parfois mastocytes et éosinophiles), une multitude de cytokines et de neuropeptides.

- * L'œdème résulte de l'exsudation hors des vaisseaux et de l'inflammation. Il disjoint les kératinocytes.

- * Le **suintement** est dû à la rupture du toit de petites vésicules intraépidermiques.

- * Les **croûtelles** sont la conséquence des lésions de grattage et du suintement.

L'eczéma est une **réaction de la peau à des facteurs très divers**. Sur le plan étiologique, il existe donc de nombreuses variétés d'eczémas. Mais deux d'entre elles surpassent nettement les autres par leur fréquence : l'eczéma de contact et l'eczéma constitutionnel (GROSSHANS 1996).

L'eczéma de contact

Cette variété est due à l'entrée dans la peau d'un **haptène**, c'est-à-dire une substance non immunogène, incapable de provoquer la formation d'anticorps, mais capable de se lier spécifiquement à un anticorps. Cet haptène va s'unir à une protéine épidermique pour devenir un **antigène complet**. L'eczéma de contact va se développer en deux phases (Collège des Enseignants de Dermatologie 2001) :

1) La phase de sensibilisation :

- * Captation de l'antigène par les cellules de Langerhans, qui sont les cellules dendritiques de l'épiderme.

- * Migration de ces cellules vers les ganglions lymphatiques où elles mûrissent.

- * Activation des lymphocytes T naïfs.
- * Production de lymphocytes T mémoire, circulants.

2) La phase de déclenchement :

* Nouveau contact avec l'antigène, après un délai variable entre quelques jours et quelques années.

* Passage dans la peau de lymphocytes T mémoire, qui reconnaissent l'antigène.

* Prolifération de ces lymphocytes T qui déclenchent une réponse de type Th1, avec libération d'IL-2 et d'interféron γ .

L'eczéma de contact relève surtout de **causes professionnelles** : vêtements, gants en latex, cosmétiques, médicaments, etc. Le diagnostic se fonde sur un interrogatoire précis et sur une batterie de tests cutanés. Le traitement est basé sur l'éviction de l'haptène causal et sur la corticothérapie locale. **L'alimentation moderne n'a que peu ou pas de rôle dans ce type d'eczéma**, qui ne semble pas constituer une indication du régime hypotoxique.

L'eczéma constitutionnel

Également dénommé **dermatite atopique**, il touche 20 % des enfants et 10 % des adultes (CATTEAU 2002). Sa fréquence s'est multipliée par 3 au cours des 30 dernières années dans les pays occidentaux (PRUSZKOWSKI et REVUZ 2000).

Le siège de l'eczéma varie selon l'âge (LEUNG et BIEBER 2003) :

- * Chez l'enfant : face, cuir chevelu, face d'extension des membres.
- * Chez l'adulte : plis de flexion des membres, paume des mains, plante des pieds.

La concordance est de 72 % chez les jumeaux monozygotes, ce qui prouve qu'il existe des **gènes de susceptibilité** et des **facteurs de l'environnement**. L'importance de ces derniers est démontrée par les migrations. Les enfants des migrants ont une incidence pour l'eczéma constitutionnel qui se calque sur celle des indigènes (PRUSZKOWSKI et REVUZ 2000).

Le terme « dermatite atopique » paraît a priori justifié chez l'adulte, en raison de l'association 30 fois sur 100 à un asthme et 25 fois sur 100 à une rhinite allergique. En fait, les allergènes ne sont que rarement les **facteurs déclenchants**. Bien d'autres facteurs peuvent jouer ce rôle (JONES 2002) :

- * Divers aliments.
- * Certains microorganismes : bactéries, champignons.
- * Certaines circonstances climatiques.
- * Les irritants chimiques de la peau.
- * Les irritants physiques de la peau.
- * Les stress.

La réponse immunitaire dans l'eczéma constitutionnel associe deux processus (COUSIN et coll. 2000) :

- * Présentation d'un peptide antigénique par des molécules HLA de classe **II** à des **lymphocytes T CD4 +**, dont l'activation induit une réponse immunitaire de type Th2.

* Des **IgE** sécrétées lors d'un contact précédent avec l'allergène se lient à celui-ci pour former des **complexes immuns**, lesquels provoquent la **dégranulation des mastocytes et des basophiles**, conférant à l'eczéma un caractère aigu.

Quant à la cause première de cette dermatose, elle reste inconnue. Je propose qu'il s'agisse de **l'élimination à travers la peau** de macromolécules bactériennes et alimentaires, venues de l'intestin grêle et transportées par des globules blancs à travers l'émonctoire, au prix d'une inflammation de celui-ci. Le meilleur traitement serait alors une alimentation bien choisie. Certains travaux sont en faveur de cette conception :

* ATHERTON et coll. (1978) ont **supprimé le lait de vache et les œufs**, pendant 4 semaines, chez 20 enfants souffrant d'eczéma atopique et en améliorent 14.

* GRAHAM et coll. (1984) ont mis à la **diète**, pendant 6 semaines, 29 enfants, ce qui met en rémission l'eczéma atopique. La réintroduction successive des aliments permet de repérer ceux qui sont dangereux. Il s'agit des **céréales** et des **laits animaux** dans 25 cas sur 29.

* KALLIOMAKI et coll. (cités par MURCH 2001) ont administré à des nouveaux nés un **probiotique**, le **Lactobacillus rhamnosus GG**, et ont observé une nette diminution de la fréquence de l'eczéma chez les enfants à risque. Cette expérience originale ne fait que confirmer l'importance majeure de la flore bactérienne intestinale dans certaines maladies, comme je le répète maintes fois dans cet ouvrage.

J'ai testé le régime alimentaire ancestral chez **43 patients** souffrant d'eczéma constitutionnel et j'ai constaté 3 échecs, 4 améliorations nettes et 36 succès complets.

C. URTICAIRE

La maladie

L'urticaire est **très répandue**, touchant 20 % des individus. Elle est faite d'éléments à bords nets comprennent un **œdème du derme** recouvert de **plaques** ou de **papules, érythémateuses** (rouges) ou rosées, **prurigineuses** (DELAPORTE et coll. 2002). Les plaques sont généralement arrondies ou annulaires, avec dans ce dernier cas un centre clair. Elles s'effacent à la vitropression. Les éléments sont **labiles**, augmentant ou diminuant rapidement de surface, s'effaçant souvent en quelques heures (BRESSLER 1995) (FÉLIX et GÉNIAUX 1996).

Sur le plan étiologique, on distingue de nombreuses variétés d'urticaire (BAYROU 1995) :

- * Urticaires de contact.
- * Urticaires physiques : à la pression, au froid, à l'eau, au soleil, à l'exercice physique (SCHAFFER 1995).
- * Urticaires des maladies de système (collagénoses).
- * Urticaires d'origine génétique.
- * Urticaires communes, de beaucoup les plus courantes, avec quelquefois une cause décelable (aliment, médicament, infection) et le plus souvent aucune cause apparente (CHARLESWORTH 1995).

Sur le plan évolutif, on sépare :

* **L'urticaire aiguë** correspondant à environ 75 % des cas, ayant souvent une origine allergique.

* **L'urticaire chronique** correspondant aux 25 % restants, ayant seulement 10 fois sur 100 une origine allergique (GUINNEPAIN 1996) (ARACTINGI 2000).

Il existe de nombreux **traitements** pour l'urticaire. Les principaux sont la suppression d'un facteur causal, les antihistaminiques anti H1, les antihistaminiques anti H2, les corticoïdes généraux, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la dégranulation des mastocytes (HUMBERT 2001) (DELAPORTE et coll. 2002).

Réflexions sur le mécanisme de l'urticaire

L'urticaire est caractérisée **par un œdème du derme** et par un **infiltrat leucocytaire** centré autour des vaisseaux du derme (BRESSLER 1995). Dans cet infiltrat, on trouve essentiellement des mastocytes, des lymphocytes T et des monocytes, mais aussi des polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles (DOUTRE et coll. 2002) (SAINT-MÉZARD et DAVID 2001).

La réaction urticarienne est provoquée par la **dégranulation des mastocytes** et accessoirement des **granulocytes basophiles**, libérant de l'histamine, de la sérotonine et quelques autres médiateurs. Cette dégranulation peut être déclenchée par divers mécanismes (FÉLIX et GÉNIAUX 1996) :

* **Mécanismes immunologiques** : fixation d'un antigène créant un pont entre deux IgE ou deux IgG4 déjà fixées sur le mastocyte ou le basophile (chapitre 8), activation du complément par des complexes immuns (DOUTRE et coll. 2000).

* **Mécanismes non immunologiques** : action directe de médicaments, d'aliments, de venins, de toxines bactériennes, activation non immunologique du complément par la voie alterne.

À un stade plus tardif, les lésions sont aggravées par des **médiateurs toxiques**, libérés par les neutrophiles, les éosinophiles et les mastocytes (DOUTRE et coll. 2000) (SAINT-MÉZARD et DAVID 2001).

Ces données histologiques et pathogéniques m'ont suggéré que le **passage à travers une muqueuse du grêle trop perméable de particules**, les unes antigéniques, les autres non antigéniques, pouvaient avoir une responsabilité majeure dans le développement de l'urticaire. L'arrivée des particules dans le derme correspond à mon avis à **une tentative pour les éliminer** hors de l'organisme, à travers la peau.

Un point en faveur de ma thèse est l'aggravation fréquente de l'urticaire chronique par les viroses, l'aspirine, les AINS, la fatigue et les stress (DOUTRE et coll. 2000). En effet, ces divers problèmes ont en commun la capacité à augmenter l'hyperperméabilité du grêle. Il était donc intéressant d'essayer ma méthode comme traitement de l'urticaire.

Résultats

Le régime de type originel a été suivi par **34 patients** présentant un urticaire typique et récidivant. Une amélioration nette a été obtenue chez 5 sujets et une rémission complète chez les 29 autres.

Au total, l'urticaire apparaît comme **une excellente indication de la diététique.**

Les variantes de l'urticaire

L'œdème de Quincke est une forme aggravée d'urticaire où s'ajoute à l'œdème du derme un œdème du tissu sous-cutané ou hypoderme. J'en parlerai au chapitre 29.

La vascularite urticarienne associe des épisodes récidivants d'urticaire à une vascularite (VENZOR et coll. 1995) (WISNIESKI et coll. 1995) (ANGELI et coll. 2002) qui peut se manifester par des symptômes variés : fièvre, troubles digestifs, troubles respiratoires et plus rarement glomérulonéphrite, atteinte oculaire. La vascularite est induite par des **complexes immuns** qui activent la voie classique du complément. Les dépôts d'anticorps et de complément dans la paroi des vaisseaux attirent de nombreux **polynucléaires neutrophiles**, dont les noyaux sont souvent fragmentés (leucocytoclasie). Ces cellules exercent une activité de phagocytose et libèrent les enzymes contenues dans leurs lysosomes, ce qui entraîne une vascularite.

J'ai soumis au régime hypotoxique **quatre femmes** atteintes de cette affection avec des **résultats variables**, puisque j'ai enregistré deux succès totaux et deux échecs complets. Ceci n'est pas très surprenant, car il existe plusieurs variétés de vascularite urticarienne :

- * Des formes secondaires à une cause connue : maladie auto-immune, infection, intolérance médicamenteuse.

- * Des formes idiopathiques, les plus nombreuses.

D. PSORIASIS

La maladie

Le psoriasis est **répandu**, touchant 2,5 % des Français. Typiquement, il se présente sous forme de **taches érythématosquameuses**. Des plaques de desquamation de taille variable reposent sur un fond rosé ou rouge. Plus rarement, les lésions plus petites et multiples prennent l'aspect dit « **en gouttes** » (CRISTOPHERS et KIENE 1995). Les lésions siègent préférentiellement aux coudes, aux genoux, dans la région lombosacrée et dans le cuir chevelu. Les ongles sont atteints une fois sur deux (DUHARD-BROHAN 1999).

Certains **facteurs déclenchants** sont possibles (DEREURE et GUILHOU 1995) (PAUL et DUBERTRET 1997) (ORTONNE et ORTONNE 1999) :

- * Un **foyer infectieux** pharyngé (souvent à streptocoques) ou buccodentaire est observé chez 10 % des adultes et 40 % des enfants.

- * Certains virus : VIH, virus EB.

- * Un **stress** est retrouvé dans 70 % des cas.

- * Certains médicaments : *b* bloquants, lithium, interféron *a*.

- * Les microtraumatismes des coudes, des genoux, de la paume des mains, de la plante des pieds.

Les lésions cutanées affectent l'épiderme et le derme :

- * **Au niveau de l'épiderme, la couche cornée est très épaissie**, avec une persistance des noyaux dans les cellules (**parakératose**), la couche gra-

nuleuse est diminuée ou absente. De nombreux polynucléaires neutrophiles se regroupent en **microabcès** et voisinent avec une minorité de macrophages et de lymphocytes.

* **Au niveau du derme**, on note une **vasodilatation** qui provoque un exsudat avec œdème et un **infiltrat inflammatoire** où dominant largement les **polynucléaires neutrophiles** et les **lymphocytes T CD4**, accompagnés de lymphocytes T CD8, de macrophages et de cellules de Langerhans (PAUL et DUBERTRET 1997) (ORTONNE et ORTONNE 1999).

Les formes cliniques sont très nombreuses. L'évolution se fait par poussées séparées par des rémissions plus ou moins complète. Tous les intermédiaires existent entre les formes très modérées et les formes graves.

Les traitements du psoriasis (PUZENA 2002) peuvent être :

* Locaux : kératolytiques, corticoïdes, réducteurs, antimétabolites, vitamine D3.

* Généraux : méthotrexate, rétinoïdes, ciclosporine, rayons UV.

* Non conventionnels : homéopathie, cures thermales, psychothérapie. Ils permettent de diminuer les lésions, mais **non de guérir la maladie**.

Une théorie sur la pathogénie du psoriasis

À l'heure actuelle, nul n'explique le mécanisme de cette dermatose. (BARKER 1991) (GUILHOU 1993). Quelques données sont cependant connues :

* La concordance chez les jumeaux monozygotes est de 72 %, ce qui implique que la **maladie est polyfactorielle**, avec des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

* Les gènes **HLA de classe I** interviennent, puisque le psoriasis présente une association assez nette avec **Cw6**.

Tout devient clair et logique si l'on admet que le psoriasis est dû à **l'élimination à travers la peau de déchets bactériens et alimentaires** ayant pénétré dans l'organisme grâce à un intestin grêle trop perméable :

* Le terrain familial peut reposer sur le polymorphisme des enzymes digestives, des mucines intestinales et des enzymes de certaines cellules.

* Un foyer infectieux pharyngé ou buccodentaire peut agir en entraînant une forte augmentation des bactéries dans le grêle, ce qui accroît considérablement la quantité de déchets bactériens.

* Un stress, une virose et pourquoi pas un changement saisonnier peuvent provoquer une sécrétion d'interféron γ qui induit une hyperperméabilité de la muqueuse du grêle.

* **Le transport des déchets à travers le derme pour les amener dans l'épiderme, explique l'hypervascularisation et l'infiltrat inflammatoire**. L'association entre psoriasis et HLA-Cw6 suggère la présence dans les molécules en transit de **peptides** de 8 à 11 acides aminés ayant un tropisme pour la molécule HLA-Cw6 qui les présente aux T CD8.

* Les catabolites de certains médicaments augmentent la quantité de molécules déchets à éliminer.

* **Le rejet à l'extérieur des déchets** est obtenu par **prolifération** des cellules de l'épiderme, suivie de leur chute par **desquamation**. Les kératinocytes entraînent avec eux les substances indésirables en même temps que les polynucléaires (**microabcès**), les macrophages et les lymphocytes.

* La **prédominance des polynucléaires neutrophiles** dans l'infiltrat inflammatoire montre que ces leucocytes, capables de phagocytose, sont les **transporteurs** des substances à chasser de l'organisme.

* La prédominance des **lymphocytes T CD4** s'explique, lorsqu'on sait que ces leucocytes peuvent libérer des **cytokines induisant la prolifération des cellules épidermiques** (GRANSTEIN 1996).

Ma conception du psoriasis est représentée sur la figure 83.

Résultats

La diététique a été tentée chez **72 malades**, présentant tous des lésions cutanées typiques de psoriasis. Deux catégories doivent être distinguées :

1) **35 sujets avaient un psoriasis isolé.**

Le changement nutritionnel s'est avéré très souvent bénéfique, puisqu'on ne compte que 3 échecs. Le gain obtenu est variable :

* Chez 9 patients, le psoriasis s'est atténué. Les régions atteintes se sont restreintes. La quantité de squames a diminué dans les zones encore touchées. L'amélioration oscille entre 30 et 70 %.

* Chez 23 patients, le psoriasis a presque complètement ou complètement disparu et n'a jamais récidivé, le cas le plus ancien remontant à 12 ans.

2) **37 sujets avaient un psoriasis associé à un rhumatisme psoriasique.**

Le régime hypotoxique a une efficacité inconstante, puisqu'on constate 9 échecs, 6 améliorations à 50 % et 22 succès francs. Il n'y a pas obligatoirement parallélisme entre l'évolution de la **dermatose** et du **rhumatisme** :

* Guérison conjointe des deux affections : 21 cas.

* Guérison de la dermatose, mais maintien du rhumatisme : 3 cas.

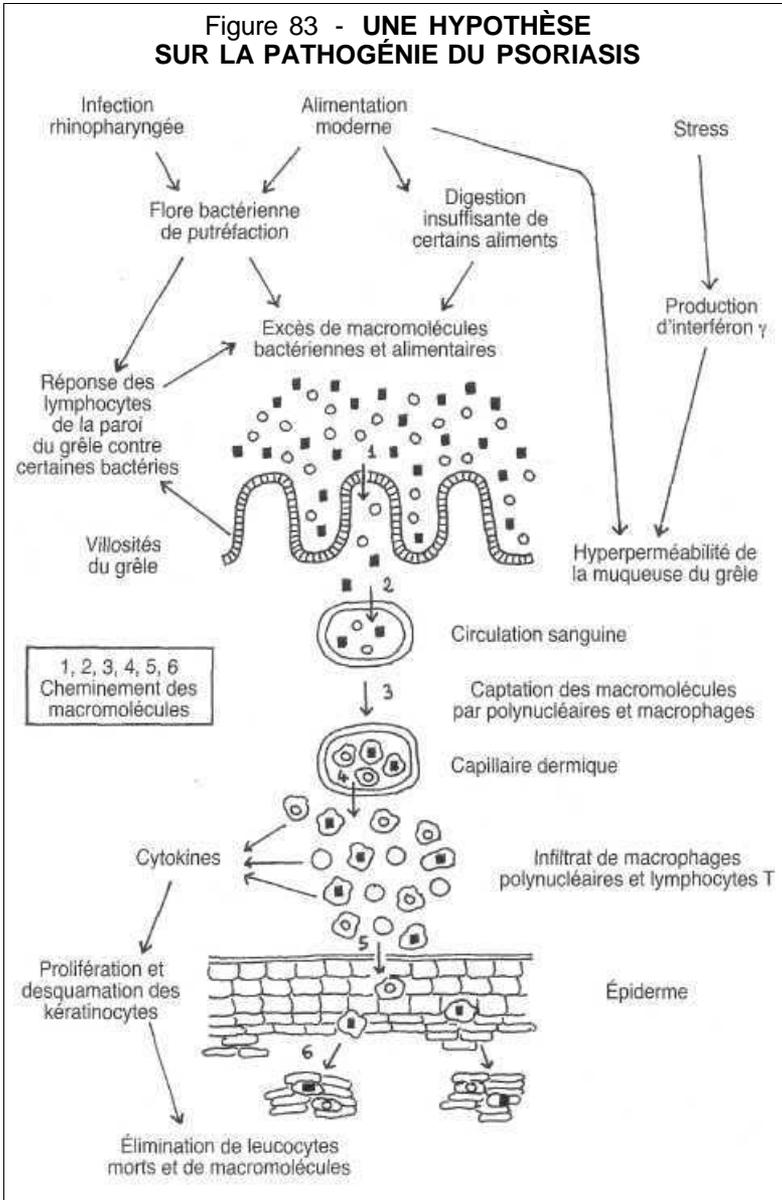
* Guérison du rhumatisme, mais maintien de la dermatose : 13 cas.

Ces divergences ne sont pas illogiques, si l'on considère le psoriasis comme un processus d'élimination de molécules nocives, parmi lesquelles le peptide causal du rhumatisme sorti des articulations et rejeté à travers la peau. Un psoriasis en activité peut éliminer suffisamment de peptides pour permettre la rémission du rhumatisme. Un psoriasis en rémission n'élimine plus de peptides, ce qui peut empêcher la guérison du rhumatisme. Il existe chez certains individus un véritable **balancement entre la maladie cutanée et la maladie articulaire**.

Je rapporte ici l'histoire d'un succès particulièrement spectaculaire.

Observation PSO 2

M. T..., conducteur de poids lourds, âgé de 42 ans, se présente à mon cabinet en février 1995. L'interrogatoire ne révèle aucun antécédent personnel important, mais retrouve un psoriasis chez sa mère. Chez le malade, le **psoriasis** a débuté en 1983, à la suite d'un **stress** constitué par un accident de camion. La dermatose s'est aggravée progressivement et les lésions érythématosquameuses couvrent **90 % de la surface corporelle**. Ce psoriasis géant n'a que des rémissions rares et partielles, sans que pour autant la peau redevienne saine, car dans les zones libérées s'installe une **acné**. De nombreux traitements, et en particulier les rayons ultraviolets et l'acide rétinolique n'ont pu contrarier l'évolution vers le gigantisme de ce psoriasis. Le



reste de l'examen clinique est sans particularité, à l'exception d'un léger surpoids : 70 kilos pour 168 cm et d'une **tendinite** à un genou.

Le régime ancestral appliqué de façon correcte est suivi en quelques semaines d'une **amélioration extraordinaire du psoriasis**. Celui-ci n'occupe plus que 5 % de sa surface initiale. Quelques plaques peu épaisses persistent derrière les oreilles, aux plis des coudes et aux genoux. Comme le dit le malade, « c'est la nuit et le jour ». **L'acné et la tendinite ont totalement disparu**. Un amaigrissement de 6 kilos complète cet excellent résultat qui se maintient depuis plus de six ans.

Commentaires

1) Si la diététique a des effets favorables très fréquents sur le psoriasis isolé, **l'importance du bénéfice est variable** entre 80 et 100 %. Il se situait à 95 % dans cette observation.

2) **Le balancement entre le psoriasis et l'acné** n'est pas surprenant. Il s'agit dans les deux cas d'une pathologie d'élimination à travers la peau. Les macromolécules expulsées avec les squames du psoriasis ont probablement une structure différente des macromolécules expulsées avec le sébum de l'acné.

3) **Les tendinites guérissent assez souvent**, mais pas toujours, avec l'exclusion des aliments dangereux. Ce sujet a été exposé au chapitre 19.

E. AUTRES AFFECTIONS DERMATOLOGIQUES

Le prurit isolé est caractérisé par des **démangeaisons** de la peau et/ou de certaines muqueuses, plus ou moins étendues, plus ou moins intenses, forçant souvent le patient à se gratter, ce qui peut générer des **lésions de grattage**. Le prurit peut être un symptôme d'une maladie, mais survient parfois isolément. Un tel tableau évoque pour moi un processus d'élimination. Le régime originel mis en œuvre chez **huit patients** a nettement atténué le prurit chez l'un et l'a fait complètement disparaître chez les sept autres, et ce en quelques semaines.

Les cals sont des épaissements cutanés qui peuvent devenir douloureux. Ils siègent surtout aux pieds, où l'on distingue :

- * **Les cors**, à la face supérieure des orteils.
- * **Les durillons**, à la plante des pieds.
- * **Les œils-de-perdrix**, entre les orteils.

Ces divers cals sont classiquement attribués au frottement de la peau contre le cuir ou la semelle d'un soulier trop petit ou trop dur ou de forme mal adaptée. À mon avis, la cause majeure de beaucoup de cals est un processus d'élimination de déchets. Les leucocytes qui traversent l'émonctoire libèrent des cytokines provoquant la multiplication des cellules épidermiques.

Cette hypothèse doit être fondée, car le régime alimentaire fait progressivement disparaître cors, durillons et œils-de-perdrix chez la grande majorité des individus atteints.

LA PATHOLOGIE D'ÉLIMINATION BRONCHIQUE

« *Le grand public est intelligent, il comprend de mieux en mieux un langage scientifique équilibré et mis à sa portée.* »

Professeur Henri JOYEUX.

A. BRONCHITE CHRONIQUE

La maladie

Définition et importance

La bronchite chronique se définit comme une **toux**, souvent accompagnée d'une **expectoration** mucopurulente, se manifestant pendant **au moins trois mois** chaque année, survenant **au moins deux années d'affilée**, sans cause ORL ou bronchique précise (PARIENTE 1993). Elle frappe un Français sur 20 et provoque **deux fois plus de décès que le cancer du poumon**.

Facteurs favorisants

Plusieurs éléments facilitent la survenue d'une bronchite chronique (SILVERMAN et SPEIZER 1996) (FOURNIER 1998) (COLTEY et coll. 2002) :

- * Le **tabagisme**, dont le rôle est majeur, car un tiers des fumeurs ont une bronchite chronique.
- * La pollution atmosphérique, importante dans certaines villes.
- * Les métiers exposant à respirer des poussières et des polluants.
- * Les infections respiratoires sévères de l'enfance.
- * Un statut socioéconomique bas.
- * Un déficit en $\alpha 1$ antitrypsine, enzyme qui neutralise les élastases (rare).

Les lésions

La bronchite chronique touche l'ensemble de l'arbre bronchique, qui présente un **état inflammatoire non spécifique** :

- * Épaississement et desquamation de la muqueuse.
- * Activité sécrétoire exagérée des glandes à mucus.
- * Œdème de la sous muqueuse.

* Infiltrat de leucocytes dans la paroi bronchique, avec prédominance de **polynucléaires neutrophiles**, de **macrophages** et de lymphocytes T CD8 (GUÉRIN 1995) (COLTEY et coll. 2002).

Les complications

1) **L'obstruction partielle des bronches** qui découle de plusieurs causes (MUIR 1995) : œdème de la paroi, excès des sécrétions et parfois tendance au spasme réactionnel de la musculature bronchique, faisant parler de bronchite asthmatiforme.

2) Les difficultés à l'expiration de l'air finissent à la longue par entraîner une distension des alvéoles pulmonaires. Quand de surcroît l'élastine, qui confère son élasticité au tissu pulmonaire est détruite par les **élastases**, enzymes libérées en excès par les polynucléaires neutrophiles activés et les macrophages, cette distension devient irréversible. C'est le **broncho-empysème** (STOCKLEY 1995).

3) Les élastases et autres enzymes sécrétées par les leucocytes s'attaquent aux constituants de la paroi bronchique : fibres élastiques, fibres musculaires, cartilage. L'aboutissant est la fibrose et la **dilatation des bronches** (BALDEYROU 1995).

Toutes ces complications peuvent mener à **l'insuffisance respiratoire**, qui se marque par une **dyspnée** (essoufflement) **à l'effort**, une **hypoxémie** (diminution de la quantité d'oxygène dans le sang) et une **hypercapnie** (augmentation de la quantité de gaz carbonique dans le sang) (SIMILOWSKI 2001). L'insuffisance respiratoire peut retentir sur le cœur et provoquer une insuffisance cardiaque.

Traitement

Le traitement comporte (BARNÈS 2000) la suppression du tabac et d'autres facteurs favorisants, les mucolytiques, les bronchodilatateurs, les antibiotiques, les AINS, les corticoïdes, la kinésithérapie, l'oxygénothérapie. Ces mesures jugulent les poussées, limitent les dégâts, mais ne peuvent empêcher une dégradation plus ou moins rapide. **La bronchite chronique est très mal curable.**

Une hypothèse sur la pathogénie de la bronchite chronique

À mon avis, la bronchite chronique appartient à la **pathologie d'élimination**. Chez certains individus, la paroi bronchique sert d'émonctoire pour certains déchets bactériens et alimentaires charriés par le sang et provenant d'un intestin grêle trop perméable. C'est là la cause majeure et les facteurs favorisants cités plus haut, même si leur participation est incontestable, ne sont que des éléments aggravants. **La bronche devenue émonctoire** est en permanence infiltrée de leucocytes, **enflammée**, œdémateuse et **fragilisée**. Cette fragilisation favorisant les **surinfections** qui se traduisent par des bronchites prolongées, récidivant chaque hiver et pouvant même s'étendre à d'autres périodes de l'année.

Les **antibiotiques** et les **corticoïdes**, largement administrés par les médecins dans la bronchite chronique, parce qu'ils ont un effet bénéfique à court terme, sont pour moi des **armes à double tranchant**. En agressant la

muqueuse du grêle, ils aggravent son hyperperméabilité et augmentent l'entrée dans le sang de molécules incassables qu'il faudra ensuite éliminer par les bronches, au prix d'une inflammation, donc d'une nouvelle poussée. Ce **cercle vicieux** est illustré par la figure 7.

Résultats

La conception pathogénique que je viens d'exposer conduit à proposer **le régime alimentaire hypotoxique** comme le traitement le plus logique de la bronchite chronique. Au lieu de s'attaquer à l'infection et à l'inflammation, phénomènes secondaires, **il vise à tarir le processus d'élimination**, phénomène initial.

La diététique a été pratiquée par **42 malades** et a obtenu 3 améliorations et 39 succès complets. Chez ces 39 sujets, les infections bronchiques à répétition ont totalement disparu et les médicaments ont été supprimés. Le recul est de un à huit ans.

Par contre **la diététique est totalement impuissante sur l'emphysème et sur la dilatation des bronches**, ces deux complications redoutables de la bronchite chronique. La destruction des tissus élastiques est définitive et pérennise l'obstruction des voies aériennes, l'hypersécrétion de mucus, l'essoufflement des patients, la constitution de gîtes bactériens responsables d'infections itératives.

Le changement nutritionnel doit donc être mis en place **le plus précocement possible**, avant que les élastases aient accompli leur travail destructeur.

Observation DIV 59

M. B..., âgé de 51 ans, vient me consulter en janvier 1998. Il ne possède aucun antécédent pathologique important. Ses problèmes de santé sont de deux ordres :

1) Des **problèmes digestifs**.

Entre 1975 et 1985, la malade a été affligé d'une **diarrhée chronique**, avec 4 à 8 selles liquides par jour. Les diverses explorations n'ont révélé aucune lésion de l'appareil digestif et l'on a retenu le diagnostic de diarrhée **motrice**, par péristaltisme intestinal exagéré. Un **stress** venait sans doute exercer ses effets, car cette diarrhée importante a disparu, peu après que le patient ait divorcé de sa première femme.

Se sont alors installés des **troubles dyspeptiques** (difficultés de la digestion) à la suite de repas trop copieux ou de consommation d'alcool : douleurs hépatiques, ballonnements abdominaux, tendance diarrhéique.

2) Une **bronchite chronique**.

Elle a débuté en 1992 par des accès fréquents, 3 ou 4 par an, assez vite jugulés par les antibiotiques et donc relativement courts. Progressivement, les poussées de bronchite sont devenues rebelles aux **antibiotiques** et donc beaucoup plus longues. Il a fallu recourir aux **corticoïdes** pour les faire régresser. Mais à l'arrêt des corticoïdes, la récurrence est systématique. Au cours des dernières années, la bronchite a pris une tournure **asthmatiforme** qui reste modérée. Heureusement, il ne s'est constitué, ni dilatation des

bronches, ni emphysème. Pendant les rares périodes de rémission persiste une **expectoration d'origine trachéale**.

L'état général du patient s'est peu à peu altéré, en raison de la répétition et de la longueur des bronchites, en raison des prises répétées d'antibiotiques et de corticoïdes. On note un **anorexie** (manque d'appétit), une importante **asthénie** (fatigue) et un **amaigrissement** de 9 kilos.

Lorsque M. B... entame le régime hypotoxique, il présente **depuis quatre mois une poussée de bronchite** qui, malgré les antibiotiques et les corticoïdes, ne marque aucun signe de défaillance. **Deux jours plus tard, la toux et l'expectoration cessent**. Bien qu'antibiotiques et corticoïdes soient arrêtés, la rémission se maintient. Surpris par ce résultat, il reprend des **laitages**. Le lendemain, la bronchite réapparaît. La diététique est à nouveau pratiquée et la bronchite disparaît. Le scénario se reproduit avec les **céréales**.

Le malade comprend clairement que son amélioration est liée à son mode nutritionnel. Il se tient désormais à mes prescriptions. Un an plus tard, il est toujours en **rémission complète**. Les troubles dyspeptiques se sont rapidement amendés, l'appétit est revenu, la fatigue a disparu.

Commentaires

1) La diarrhée motrice et la bronchite chronique sont pour moi deux expressions différentes d'un même processus : **la nécessité d'éliminer** à travers un émonctoire des molécules nocives.

2) Les antibiotiques sont capables de guérir une infection et les corticoïdes ont une action très nette contre l'inflammation. Ils ont pourtant été peu efficaces dans cette observation, car :

* **L'infection** n'est que la conséquence de l'inflammation, qui a fragilisé la paroi bronchique qui se laisse plus aisément pénétrer par des bactéries.

* **L'inflammation** n'est que la conséquence du passage dans la paroi bronchique de nombreuses variétés de leucocytes libérant d'abondantes cytokines.

* Ces leucocytes transportent des macromolécules bactériennes et alimentaires depuis le sang jusqu'à la lumière bronchique. Ces molécules ont une origine intestinale. **Pour guérir la bronchite chronique, il faut ramener à la normale le contenu et la paroi du grêle**. C'est ce qu'a réalisé le changement nutritionnel et c'est ce qui explique ce remarquable succès.

3) **Le régime de type originel fait très souvent disparaître les troubles dyspeptiques** : bouche amère, langue chargée, digestion lente, « crises de foie » suivies de maux de tête.

B. ASTHME

La maladie

Avant 1850, **l'asthme était extrêmement rare**. Depuis cette époque, son incidence est restée faible dans les pays en voie de développement, mais s'est accrue progressivement dans les **pays industrialisés** (VOGEL 1997). L'asthme a **triplé de fréquence depuis 1950** et touche actuellement **8 % des Français**, aussi bien des enfants que des adultes.

Signes cliniques

La **crise d'asthme** correspond à une obstruction bronchique paroxystique et se manifeste par une **dyspnée** avec difficulté à rejeter l'air des poumons. L'expiration est difficile, prolongée, sifflante, convulsive. L'auscultation thoracique détecte d'importants **râles sibilants** et le « **wheezing** » qui correspond au passage de l'air dans les bronches rétrécies. L'accès dyspnéique dure plus ou moins longtemps et se termine par l'**expectoration** de crachats blanchâtres et collants.

Les deux variétés d'asthme

On distingue classiquement :

1) **L'asthme extrinsèque** (60 %) qui débute souvent dans l'enfance et qui est déclenché par des allergènes. Les **principaux allergènes** sont :

- * La poussière de maison, qui contient des acariens.
- * Les poils animaux : chat, chien, souris, rat.
- * Certains insectes, en particulier les cafards.
- * Les moisissures, correspondant à des champignons.
- * Les pollens des arbres (fin janvier à fin avril, voire fin juin), des graminées (mi-mai à mi-juillet) des herbacées (début juin à fin novembre).
- * Certains aliments et additifs alimentaires.

Beaucoup de malades sont sensibles à plusieurs allergènes. On parle alors de **polysensibilisation**. L'origine allergique de l'asthme est affirmée par trois examens (PIN et coll. 1999) :

- * L'augmentation du taux des **IgE totales**.
- * La présence **d'IgE spécifiques** d'un ou plusieurs antigènes.
- * La positivité des **tests cutanés** à un ou plusieurs pneumo allergènes.

2) **L'asthme intrinsèque** (40 %) qui débute souvent chez l'adulte, en dehors de toute allergie.

Évolution

Si parfois l'asthme infantile disparaît à la puberté, **la plupart des asthmes persistent toute la vie**. Certaines formes sont modérées, d'autres graves pouvant aller jusqu'à l'insuffisance respiratoire. L'asthme tue chaque année dans le monde environ 180 000 personnes (BOUSQUET et coll. 1999). Le pronostic est généralement meilleur dans l'asthme extrinsèque que dans l'asthme intrinsèque.

L'asthme peut être **mortel** :

1) **A court terme**, lors d'une **crise aiguë** très sévère.

2) **A long terme**, en entraînant un **remodelage des voies aériennes** (BOUSQUET et coll. 1999) (HOMER et ELIAS 2000) :

- * Augmentation du muscle lisse bronchique, aggravant le bronchospasme.
- * Hypertrophie des glandes à mucus, augmentant la sécrétion de mucus lors des crises.
- * Libération de facteurs de croissance stimulant les fibroblastes, ce qui aboutit à une fibrose sous épithéliale.
- * Production exagérée d'élastases, qui vont léser les bronches et diminuer leur élasticité.

Traitement

Les **traitements principaux** sont les bronchodilatateurs (théophylline, salbutamol), l'acide cromoglycique, les anti-inflammatoires, les antileucotriènes, les corticoïdes et les cures de désensibilisation. Ils atténuent et écourtent les crises, mais ne parviennent pas à éradiquer la maladie.

Problèmes posés par l'asthme

L'asthme est un véritable fléau, car :

- * Il est très fréquent.
- * Il coûte fort cher aux pays occidentaux, pour son exploration et son traitement.
- * Il altère souvent la qualité de vie et constitue une cause majeure d'absentéisme scolaire et professionnel.
- * Il est chronique, invalidant dans sa forme grave, parfois même mortel, soit par insuffisance respiratoire aiguë au cours d'une crise, soit par ses complications cardiaques ou pulmonaires.
- * Il ne guérit pas par les thérapeutiques classiques.

Un mécanisme mystérieux

L'asthme est une **maladie polyfactorielle**. Le **terrain génétique** intervient, comme le montre la haute fréquence de l'affection dans certaines familles. Mais il existe aussi des **facteurs de l'environnement**. Ce sont à l'évidence des **modifications parmi ces facteurs exogènes** qui expliquent l'énorme accroissement de fréquence de l'asthme depuis 100 ans. NEWMAN-TAYLOR (1995) évoque plusieurs causes possibles :

- * Les variations géographiques, l'incidence de l'asthme étant maximale en Australie et en Nouvelle-Zélande, où elle culmine à 20 %.
- * L'expansion de certains allergènes.
- * Le tabagisme.
- * Les antioxydants dans l'alimentation.
- * La pollution de l'air à l'intérieur des maisons.
- * Les professions exposées.
- * Les virus touchant l'appareil respiratoire.
- * La pollution de l'air extérieur.

Ce dernier facteur est considéré comme ayant un rôle certain et important par le grand public et beaucoup de scientifiques. Or il n'en est rien. Lors des périodes de grands brouillards à Londres, en Hollande et dans 14 pays d'Europe, on n'a jamais constaté la moindre augmentation de fréquence de l'asthme (BURNEY 1999). En Allemagne, Leipzig est beaucoup plus pollué que Munich et abrite pourtant beaucoup moins d'asthmatiques (KINGLER 2002). Curieusement, NEWMAN-TAYLOR, comme bien d'autres spécialistes, ne pense pas aux importantes modifications qu'a subi l'alimentation au cours du XX^e siècle.

Les théories les plus récentes incriminent des perturbations de la réponse immunitaire induites chez l'enfant, soit par la raréfaction des maladies infectieuses consécutive à l'amélioration de l'hygiène, soit aux multiples vaccinations (HAVINGA 2001). Ces propositions ne me paraissent pas valables.

Une hypothèse sur la pathogénie de l'asthme

Pour tenter de comprendre le mécanisme de l'asthme, il faut prendre comme base de départ les données anatomopathologiques.

Les bronches et les bronchioles de l'asthmatique associent quatre types de lésions (ADVENIER et coll. 1993) :

1) Une **hypersécrétion de la muqueuse**, avec hyperplasie des cellules caliciformes qui produisent le mucus. L'expectoration terminale de la crise d'asthme est un indice de plus de cette hypersécrétion.

2) Un **épaississement de la muqueuse** avec par endroits des **plaques de desquamation**, mettant à nu la lame basale.

3) Une **inflammation constante de la sous-muqueuse**, avec œdème et infiltrat de polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, macrophages, mastocytes, lymphocytes et les diverses substances qu'ils libèrent : cytokines, chémokines, eicosanoïdes, protéine basique des éosinophiles, protéine cationique des éosinophiles, radicaux libres.

4) Une **contraction spasmodique du muscle bronchique**, responsable de la crise dyspnéique.

Classiquement, on attribue le développement de l'asthme à des facteurs contenus dans l'air : **allergènes et polluants**. Ces produits pénètrent dans la lumière bronchique et provoquent les quatre types de lésions, dans l'ordre 1, puis 2, puis 3, puis 4. La contraction bronchique est favorisée par un **dysfonctionnement du système nerveux autonome**. Dans cette conception, **le danger vient de la lumière bronchique**.

Depuis quelques années, plusieurs auteurs ont remarqué que certains asthmes intrinsèques se déclarent en dehors de tout contact avec un allergène ou un polluant atmosphérique. Par contre l'inflammation de la sous-muqueuse est constamment présente dans toutes les variétés d'asthme. Il faut donc considérer l'asthme comme une **maladie inflammatoire** (GODARD et coll. 1993) (BARNÈS 1993) (VINCENT et PRADALIER 1994).

Je propose pour expliquer l'asthme la théorie suivante :

* Chez certains individus génétiquement prédisposés par la structure de leurs enzymes et de leurs bronches, des **macromolécules** en provenance de l'intestin grêle sont **éliminées à travers la paroi bronchique**.

* Le transport de ces molécules par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, qui attirent les lymphocytes, libérant des cytokines crée un **infiltrat inflammatoire dans la sous muqueuse bronchique**.

* Les déchets sont ensuite expulsés dans la lumière bronchique, les uns dans les **sécrétions**, les autres dans les **desquamations**. Les cristaux de Charcot-Leyden trouvés dans l'expectoration des asthmatiques correspondent à des polynucléaires neutrophiles lysés. Les macrophages sont aussi éliminés en abondance. Or les neutrophiles et les macrophages, capables de phagocytose, sont pour moi les éboueurs de l'organisme.

* **L'inflammation chronique augmente l'excitabilité du muscle bronchique**. De nombreux facteurs sont alors capables de déclencher la crise dyspnéique ; les allergènes, les polluants, mais aussi le froid, l'exercice, le tabagisme passif, les stress (INGRAM et HEYMANN 1993).

* La desquamation de la muqueuse **permet aux allergènes de pénétrer**

jusque dans la sous-muqueuse où ils réagissent avec des IgE et provoquent la venue de mastocytes et de polynucléaires éosinophiles. Les **mastocytes** sont des médiateurs de l'inflammation aiguë, alors que les **éosinophiles** entretiennent l'inflammation chronique (HEINECKE 2000). La cytokine qui recrute les éosinophiles est l'**IL-5** surtout produite par les mastocytes et lymphocytes Th2. L'ensemble de ma conception est représentée sur la figure 84.

Cette théorie a l'avantage d'expliquer tous les asthmes, extrinsèques comme intrinsèques. **Le danger vient du sang et, plus en amont, de l'intestin.** Le traitement logique qui en découle est le régime alimentaire.

Deux publications récentes viennent cautionner ma position :

* LAMBLIN et coll. (2000) soulignent **la haute fréquence d'anomalies duodénales dans l'asthme** : augmentation permanente de la perméabilité, atrophie modérée des villosités, infiltrat inflammatoire dans la paroi.

* ODDY et coll. (1999) ont étudié 2 187 enfants australiens âgés de 6 ans. Ils constatent que les **enfants** qui ont été **nourris au lait maternel** pendant au moins quatre mois ont moins d'asthme que les autres, 29 % exactement, ce qui est significatif.

Les résultats

Le régime ancestral a été pratiqué chez **85 malades** qui représentaient diverses variétés d'asthme, les uns extrinsèques, les autres intrinsèques, certains relativement récents, d'autres très anciens. **Presque tous les volontaires, soit 83 sur 85, ont tiré un bénéfice du changement nutritionnel :**

* **3 ont été améliorés.** L'effet favorable est perceptible après deux à huit semaines et se fait sentir progressivement. Les crises se raréfient et diminuent d'intensité, la capacité respiratoire augmente entre les crises, les doses de médicaments sont diminuées.

* **80 ont été mis en rémission complète** ou quasi complète en quelques semaines à quelques mois. Ils ne prennent plus aucun médicament ou de petites doses à la demande, qui est rare. Un de ces sujets, apparemment normalisé, a échappé à l'action du régime au bout de quatre ans et est redevenu asthmatique.

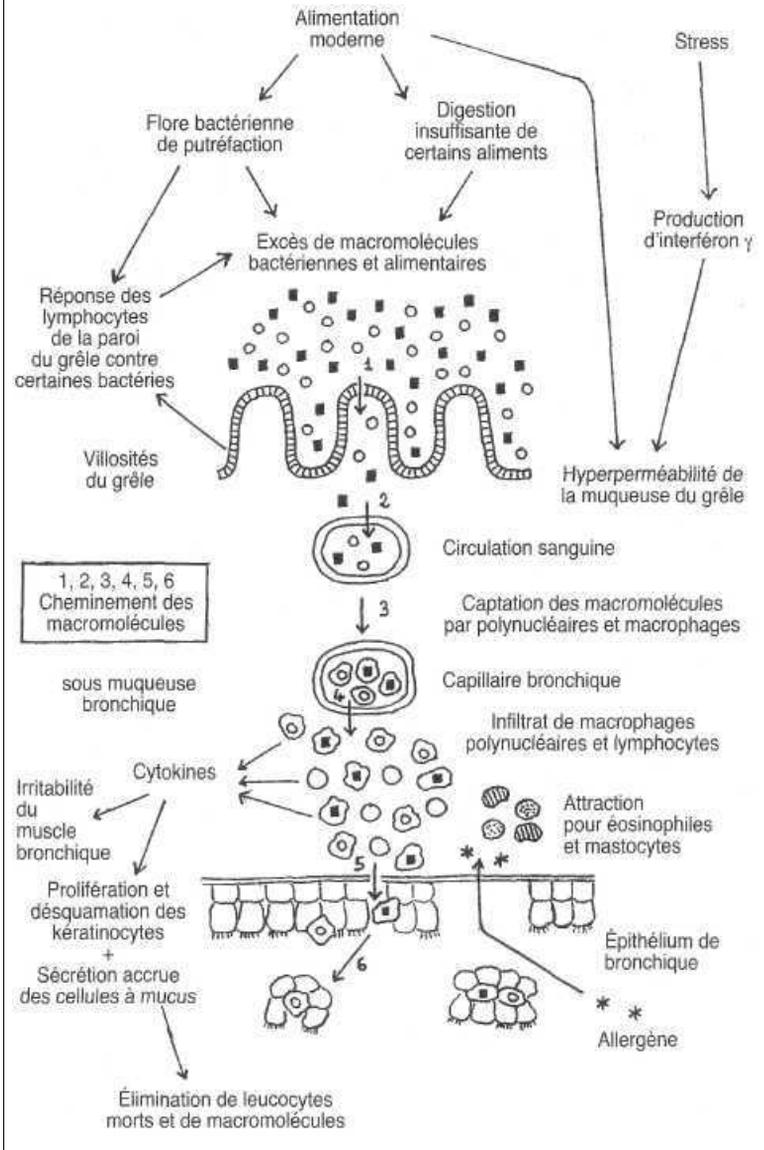
La diététique obtient autant de succès dans les asthmes extrinsèques que dans les asthmes intrinsèques. Elle est **plus efficace dans les asthmes récents que dans les asthmes anciens.** Ceux-ci ont souvent entraîné des lésions plus ou moins importantes des bronches et des alvéoles pulmonaires. Ces séquelles sont définitives et l'action positive du régime ne va pas jusqu'à restaurer l'état normal dans ces formes dites fixées. Il est donc essentiel de traiter le plus précocement possible.

Je rapporte ci-dessous l'histoire de deux succès, l'un dans un asthme « banal », l'autre dans un asthme gravissime.

Observation ALL 1

M. L.... 18 ans compte **dans sa famille plusieurs allergiques**, sa grand-mère, sa tante et sa mère, elle-même atteinte d'asthme. Il ne présente aucun antécédent personnel important.

Figure 84 - UNE HYPOTHÈSE
SUR LA PATHOGÉNIE DE L'ASTHME



L'asthme a débuté à l'âge de 14 ans. Sans facteur déclenchant précis, survient environ une fois par semaine une **crise dyspnéique typique**, d'intensité moyenne ou forte. L'accès dure spontanément deux à trois heures et est limité à un quart d'heure par l'administration de **bronchodilatateurs**.

On n'observe pas d'autres manifestations évocatrices d'allergie. Les tests cutanés mettent en évidence une **sensibilisation aux graminées et aux moisissures**. Cependant une **cure de désensibilisation** a totalement échoué.

Le **régime originel** a par contre **renversé la situation**. Les crises se sont espacées de plus en plus et ont disparu au bout de 7 mois. **Aucune rechute n'a été notée depuis 18 ans**. Ces derniers temps, quelques entorses ont été commises sur le plan nutritionnel et quelques accès mineurs de dyspnée les ont sanctionnées.

Commentaires

1) Cet **asthme extrinsèque**, commençant après la puberté, doit en principe durer toute la vie. Il a pourtant **disparu depuis 18 ans**, simplement **grâce à une alimentation bien choisie**.

2) L'échec de la cure de désensibilisation n'est pas surprenant, car elle peut seulement supprimer certains facteurs déclenchants et non tous. Le succès du **régime** semble logique, car **il s'attaque à la cause de l'asthme** en arrêtant le flux de macromolécules entrées en traversant l'intestin grêle et expulsés en traversant les bronches. Réduire ce flux c'est réduire en proportion l'inflammation de la paroi bronchique.

Observation ALL 64

Mme J...., âgée de 56 ans, est médecin. Son seul antécédent personnel important est l'apparition, à la suite d'une coqueluche dans sa petite enfance, d'une dilatation des bronches, heureusement limitée au lobe inférieur et à la lingula du poumon gauche. Lorsqu'elle a eu 18 ans, il a été procédé à l'exérèse des régions lésées. Elle a ensuite mené une vie normale, avec des activités sportives, jusqu'à 1994.

C'est à cette époque qu'a débuté un **asthme extrinsèque**, qui d'emblée s'est avéré grave. Cependant, jusqu'à 1997, on observait des rémissions. Ensuite la dyspnée a été continue, réalisant le tableau appelé « **état de mal asthmatique** ». Une polysensibilisation allergique a été détectée. Les traitements par les médicaments classiques, l'homéopathie et l'acupuncture n'ont donné que des effets partiels.

En février 1999, une infection bronchopulmonaire par un staphylocoque doré a provoqué une **insuffisance respiratoire aiguë**, avec une **réaction pancréatique** importante, marquée par une nette élévation de la lipase et de l'amylase dans le sang, ainsi qu'une **insuffisance rénale aiguë** avec anurie et un **coma**.

Des soins intensifs pratiqués dans un centre hospitalier ont sauvé in extremis la vie de la malade. Malheureusement, un des médicaments a déclenché une allergie sévère, avec eczéma généralisé, urticaire géante et œdème de Quincke. En juin 1999, survenait un second épisode d'insuffisance respiratoire aiguë avec coma.

En août 1999, un troisième accident du même ordre s'accompagnait de surcroît d'un anasarque (œdème généralisé à la peau et à plusieurs séreuses). La patiente échappe de peu à la mort. **Mais son état est considéré comme désespéré. Les explorations fonctionnelles respiratoires sont catastrophiques**. Un quatrième accident serait fatal et on envisage une transplantation pulmonaire. Mme J... est grabataire, sous traitements intensifs, avec une trachéotomie permanente et une oxygénothérapie.

C'est en septembre 1999 que cette femme lit mon ouvrage *L'alimentation*

ou la troisième médecine et décide, n'ayant plus rien à perdre, d'essayer **le régime alimentaire originel**.

Au bout de quinze jours, **l'amélioration** est déjà **très nette**. Elle respire beaucoup plus aisément, quitte le lit et recommence à marcher. Au cours des mois suivants, le bénéfice augmente. L'hypercapnie (excès de gaz carbonique dans le sang), autrefois très marquée disparaît. En janvier 2000, la trachéotomie est supprimée. L'oxygénothérapie reste nécessaire, mais il n'y a plus d'essoufflement. Une bronchoscopie montre que l'œdème important des bronches a complètement régressé. En mars 2000, Mme J... vient me consulter et me raconte cette remarquable histoire.

Commentaires

1) À la lueur de cette observation et de quelques autres, dont certaines ont été rapportées dans ce livre, on constate que **si la nutriothérapie est, sur le plan de la chronologie, la troisième médecine, elle est fort souvent en terme d'efficacité la première médecine**. C'est l'opinion de Michel MASSOL (2000) et c'est aussi la mienne, avec pour chacun de nous 15 ans d'expérience. Que de fois un pronostic d'incurabilité ou d'évolution fatale a-t-il été renversé par une diététique bien conçue !

2) Mme J... peut-elle espérer encore de nouveaux progrès? Probablement, car l'intensité de son asthme indique que la quantité de molécules nocives à éliminer est très élevée et qu'elle n'a sans doute pas entièrement épuré son organisme en 7 mois. Par contre, le gain peut être limité s'il existe des séquelles pulmonaires ou cardiaques de l'état de mal asthmatique. Il sera fort instructif de suivre l'évolution à moyen terme.

AUTRES PATHOLOGIES D'ÉLIMINATION

« La médecine actuelle ne s'occupe pas de la santé. Elle n'a d'intérêt que pour les maladies. »

Docteur Catherine KOUSMINE.

*« Aimez donc la raison. Que toujours vos esprits
Empruntent d'elle seule et leur lustre et leur prix. »*

BOILEAU. *L'art poétique.*

A. MALADIES DES MUQUEUSES DE LA SPHERE ORL ET DES CONJONCTIVES

1. Infections à répétition

La théorie de l'élimination propose que la sortie de certains déchets se fasse à travers les **muqueuses buccale, pharyngée, laryngée, nasale, conjonctivale et auditive**. Ceci a pour corollaire la présence d'infiltrats de cellules responsables d'une inflammation de ces muqueuses, qui sont fragilisées et par suite facilement surinfectées.

Les **rhino-pharyngites** et les **otites récidivantes** sont très répandues chez les jeunes enfants. Je n'ai pas une expérience très étendue de ce type de pathologie. Mais mon ami le Docteur Christian PAUTHE a constaté, **sur une centaine d'enfants** souffrant de ces troubles, que **la suppression des laits animaux s'avérait très efficace dans 80 % des cas**. Bien des amygdalectomies et des paracentèses ont été évitées par cette méthode simple. Il est probable que l'exclusion des céréales et l'accroissement des produits crus augmenteraient encore le pourcentage de succès.

Les **rhinites chroniques** ne sont pas rares chez les adultes. Elles associent trois symptômes principaux (DIDER et coll. 1998) : **obstruction nasale, rhinorrhée** (écoulements nasaux), **éternuements**. Elles peuvent entraîner des troubles olfactifs, des maux de tête, des troubles du sommeil et une fatigue. Elles n'ont pas de caractère saisonnier, ce qui les distingue du rhume des foins. Elles sont fort sensibles au régime ancestral. Sur **63 patients**, on constate seulement 2 échecs contre 3 améliorations et 58 guérisons.

Les **sinusites chroniques**, qui sont fort répandues (SLAVIN 1996) peuvent aussi bénéficier de la diététique, surtout les formes idiopathiques où

n'existe aucune anomalie de l'anatomie des sinus ou des régions voisines qui pourrait favoriser une infection. Sur **50 malades** soumis à mes principes diététiques, on relève 4 échecs, 8 améliorations et 38 rémissions complètes.

2. Allergies

Le changement nutritionnel a donné d'excellents résultats chez les patients appartenant à ce groupe :

* **Le rhume des foins** ou **rhinite allergique** affecte de nombreux sujets, environ **20 % des Occidentaux**. Les signes cliniques sont analogues à ceux de la rhinite chronique, mais il existe :

* Un **caractère saisonnier**, avec trois possibilités de pollinoses (ZELLER et HERMAN 1993) (DHIVERT-DONNADIEU et BOUSQUET 1996) (NACLERIO et SOLOMON 1997) :

a) La saison des arbres, qui va de fin janvier à fin avril, et pour certains arbres jusqu'à fin juin.

b) La saison des graminées, qui va de mi-mai à mi-juillet

c) La saison des herbacées, qui va de juin à fin novembre.

* Des **stigmates d'allergie** (SERRANO et coll. 2000) : hyperéosinophilie sanguine, tests cutanés positifs pour certains pneumallergènes, augmentation du taux des IgE totales, augmentation des IgE spécifiques de certains allergènes.

Sous diététique, le rhume des foins disparaît souvent, généralement dès la première année, parfois en deux ou trois ans par affaiblissement progressif. Sur **75 patients**, le bilan est de 2 échecs, 2 améliorations et 71 guérisons.

L'œdème de Quincke est un parent proche de l'urticaire. Mais ici la vasodilatation et l'œdème siègent, non dans le derme, mais dans le **tissu sous cutané** ou hypoderme (SAYAG 1993). Il en résulte une tuméfaction de la région atteinte, sans prurit à la différence de l'urticaire. L'œdème de Quincke touche la peau et/ou les muqueuses. Il est dangereux quand il est localisé à la bouche, à la langue, au pharynx et au larynx, car il **peut provoquer l'étouffement** (BOURRAIN et BEANI 1999).

27 patients, ayant présenté des épisodes d'œdème de Quincke au cours des six mois précédant la consultation, ont adopté le régime alimentaire originel, avec les résultats suivants :

* 1 échec.

* 4 améliorations.

* 22 rémissions, avec un recul variable entre un an et neuf ans.

Étant donné la possible gravité de l'œdème de Quincke, il a été recommandé aux sujets apparemment guéris de conserver des **corticoïdes injectables** à portée de la main, afin de juguler une éventuelle récive.

Les **conjonctivites allergiques** sont une indication excellente de ma méthode thérapeutique. **Trente tentatives** se sont soldées par 1 échec, 3 améliorations et 26 succès complets.

Comme pour l'asthme extrinsèque, il semble que **l'allergène n'est qu'un facteur déclenchant** et que **l'inflammation chronique de la muqueuse est l'élément majeur**. Lorsque le changement nutritionnel a fait régresser l'inflammation, le contact avec l'allergène devient sans danger. À l'imitation

de Claude BERNARD, je résumerai mon opinion par une formule lapidaire :
« **L'allergène n'est rien, l'inflammation est tout.** »

3. Polypes nasosinusiens

La polyposse nasosinusienne est rencontrée chez 1 % des adultes. Les polypes sont des excroissances œdémateuses contenant un **infiltrat inflammatoire** où prédominent polynucléaires éosinophiles, polynucléaires neutrophiles et mastocytes (KLOSSEL et FONTANEL 2000) (CRAMPETTE 2001).

La symptomatologie comporte (BONFILS 1998) (CRAMPETTE 2001) :

- * **Obstruction nasale bilatérale.**
- * **Perte de l'odorat et du goût.**
- * Rhume permanent, avec écoulements antérieurs et postérieurs.
- * Crises d'éternuements.
- * Maux de tête.
- * Troubles du sommeil.
- * Association fréquente à un asthme.

Ces polypes ne disparaissent jamais spontanément. Le traitement propose corticoïdes et antibiotiques et, en cas de résistance, exèrèse chirurgicale. Les polypes **récidivent** cependant dans la plupart des cas.

Je considère ces « polypes » comme des épaissements de la muqueuse nasale liés à l'inflammation de celle-ci, par suite du passage chronique de leucocytes transportant des déchets depuis le sang jusqu'à la surface de la muqueuse. Effectivement, **les polypes fondent généralement comme neige au soleil**, lorsque les patients pratiquent **le régime alimentaire hypotoxique**. Ce fut toujours le cas chez les 6 personnes testées.

4. Aphtes

Les aphtes sont des ulcérations de la muqueuse buccale siégeant sur les gencives, les joues ou la langue. Ils ont un fond blanchâtre, des bords nets cerclés par un liseré rouge. Ils sont **inflammatoires et douloureux**. Ils régressent après 10 à 15 jours, mais sont **souvent récidivants**. Tous les intermédiaires existent entre l'aphte isolé et les aphtes très nombreux (aphtose).

Les aphtes sont des phénomènes banaux, qui surviennent chez **plus de 50 % des individus**. Les douleurs vives qu'ils entraînent peuvent gêner l'élocution et la consommation des aliments et des boissons. Malheureusement leur origine reste inexpliquée. Il ne faut donc pas s'étonner que les **multiples traitements** qui ont été proposés, la plupart locaux, quelques-uns généraux (JANIER 1996) soient **très décevants**.

Pour élucider le mécanisme des aphtes, il faut étudier les lésions anatomopathologiques. L'aphte comporte deux régions :

* **Une partie centrale**, ulcérée, à bords nets, recouverte d'un exsudat reposant sur une base très riche en leucocytes : lymphocytes T, plasmocytes, monocytes, mastocytes et surtout **polynucléaires neutrophiles**, qui dominent largement en nombre (SAMSON et KUFFER 1992) (FRANCES 1999). Ces neutrophiles sont **morts**. Les capillaires sont souvent thrombosés et la zone centrale blanc jaunâtre **se nécrose** et se détache.

* **Une aréole périphérique, rouge, inflammatoire**, où abondent les mêmes leucocytes que dans la partie centrale. Les **polynucléaires neutrophiles** sont nettement majoritaires, mais **encore vivants**.

Mon interprétation est que **l'aphte correspond à un processus d'élimination de déchets à travers les muqueuses buccale et/ou linguale**. Les neutrophiles qui transportent les molécules à épurer convergent vers la région centrale où ils meurent. La nécrose de cette zone entraîne la chute des neutrophiles et des déchets qu'ils contiennent dans la cavité buccale.

Ces considérations m'ont conduit à essayer la diététique chez 14 **sujets** porteurs d'aphtes à répétition. 4 ont été nettement améliorés et les 10 autres guéris. Le régime ancestral doit être appliqué de façon stricte et tenace, car certains succès sont tardifs. **Il semble que, chez certains individus, ce mode d'épuration douloureux soit privilégié**, sans doute parce qu'il convient mieux qu'un autre pour se débarrasser de certaines variétés de molécules.

La maladie de Behçet, qui est plus qu'une simple aphtose, sera traitée au chapitre 30.

B. MALADIES CARACTÉRISÉES PAR L'ACTIVATION DE CERTAINES VARIÉTÉS DE LEUCOCYTES

Alors que les lymphocytes sont chargés d'assumer la réponse immunitaire, **les autres leucocytes** ont des fonctions différentes. Sans parler des capacités particulières à chaque lignée, on peut distinguer grossièrement **quatre formes principales d'activités** :

* Présentation d'antigènes aux lymphocytes (surtout macrophages et cellules voisines).

* Réponse inflammatoire (surtout polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles et macrophages).

* Réaction allergique (surtout mastocytes et polynucléaires basophiles).

* Neutralisation, puis épuration par transport à l'extérieur de l'organisme de nombreuses molécules exogènes nocives, par un véritable travail d'éboueur (surtout macrophages et cellules apparentées, mais aussi au moins pour la neutralisation polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles et mastocytes).

Quand cette dernière fonction de neutralisation et/ou d'épuration devient très forte, elle peut déboucher sur certaines maladies où les leucocytes impliqués **peuvent se multiplier exagérément, envahir certains tissus et présenter une activité excessive**, entraînant des lésions dans les régions de l'organisme où ils se sont accumulés. Ces maladies sont relativement rares, mais fort nombreuses, et je ne détaillerai pas ici leur classification. Elles sont quelquefois graves et certaines peuvent être mortelles.

Il est intéressant de savoir que le régime alimentaire ancestral peut avoir un effet très bénéfique dans ce type d'affections. Les deux observations suivantes en donnent la preuve.

Histiocytose langerhansienne

Observation DIV 14

M. L..., âgé de 70 ans, est affligé d'un **surpoids** : 92 kilos pour 180 centimètres, qui a probablement favorisé l'installation d'un **diabète sucré de la maturité**, mal jugulé par un sulfamide hypoglycémiant et un biguanide. Il n'a pas encore présenté de complications vasculaires de ce diabète sucré, mais il en est clairement menacé. Sa tension artérielle s'élève par intermittence et les radiographies révèlent des calcifications vasculaires diffuses, évocatrices d'une athérosclérose généralisée.

En juin 1994 apparaissent des **lésions du palais et des gencives** qui sont à la fois tuméfiées et ulcérées. L'atteinte buccale, rebelle aux traitements locaux, passe à la chronicité, gênant l'alimentation. En juin 1996 s'installe une **éruption cutanée** sur le visage, le tronc et les mains. La biopsie de quelques éléments cutanés apporte le diagnostic. Il s'agit d'une histiocytose langerhansienne : **envahissement des gencives et de la peau par de nombreux histiocytes**. Des explorations poussées montrent l'absence d'autres localisations : osseuse, pulmonaire, splénique, hépatique, ganglionnaire.

Quand M. L... vient me consulter, en février 1997, son état est stationnaire et on lui propose une radiothérapie. Je lui conseille d'essayer d'abord ma méthode. **Quatre mois plus tard, le bénéfice est évident** :

- * Amaigrissement de 4 kilos.
- * Glycémie à jeun passée de 2,54 g à 1,47 g.
- * Et sur le plan de l'histiocytose langerhansienne, les lésions ont disparu au niveau du palais et ont nettement régressé au niveau des gencives et de la peau.

Ce patient ne m'a malheureusement plus donné de nouvelles ensuite.

Commentaires

1) L'histiocytose langerhansienne, parfois nommée histiocytose X, est une affection rare, pourtant divisée en de nombreux sous groupes (BORALÉVI et TAIEB 1998). Elle est caractérisée par la prolifération des cellules de Langerhans, variété d'histiocytes trouvés uniquement dans l'épiderme chez les sujets normaux. Les cellules de Langerhans se multiplient dans la peau, mais peuvent aussi envahir n'importe quel organe ou tissu, ce qui a pour conséquence des **tableaux cliniques extrêmement variés** (ARICO et EGELER 1998) (STEPHAN 2002). La **biopsie** d'un des éléments pathogènes **apporte le diagnostic**.

2) La cause restant mystérieuse, les traitements ont pour seul but d'inhiber la prolifération des cellules de Langerhans. On utilise généralement les **corticoïdes**, la **chimiothérapie** ou la **radiothérapie** (VEYSSIER-BELOT et CALLOT 1996). Ils sont souvent efficaces dans les formes localisées, beaucoup moins dans les formes généralisées. Ces traitements ne s'attaquent pas au facteur qui a déclenché l'activation des histiocytes.

3) Imaginons maintenant qu'une macromolécule que je nommerai A, d'origine alimentaire ou bactérienne, en provenance d'un intestin grêle trop perméable, soit venue en grandes quantités encrasser certains tissus. La structure de A lui confère la propriété d'attirer les cellules de Langerhans,

chargées de la capter et de l'éliminer. Plus les molécules A seront nombreuses et plus elles seront disséminées dans divers organes, plus la prolifération histiocytaire sera forte, générant des tuméfactions. Les médiateurs libérés par les histiocytes entraîneront des inflammations, des destructions, des ulcérations. **Le régime alimentaire ancestral, en arrêtant le flux des molécules A, permet le décrassage progressif des tissus et la mise au repos des cellules de Langerhans.**

4) Au cours du diabète sucré de la maturité, le changement nutritionnel s'avère souvent capable de diminuer ou de normaliser la glycémie, avec une action préventive sur les complications vasculaires (voir le chapitre consacré au diabète sucré de type 2).

5) À l'heure actuelle, **4 patients** souffrant d'histiocytose langerhansienne ont été soumis au régime hypotoxique. Un succès partiel et trois succès francs ont été constatés.

Mastocytose

Observation DIV 62

Mlle R... a 20 ans lorsqu'elle vient me demander conseil en mars 1999. Elle souffre de quelques manifestations allergiques : une **rhinite** récidivante et un **asthme** léger. Surtout elle présente depuis huit mois une **éruption cutanée chronique** au niveau du tronc, constituée de nodules turgescents et prurigineux. La biopsie d'un de ces éléments a révélé la présence de lymphocytes T et surtout de **nombreux mastocytes**. Il s'agit donc d'une mastocytose cutanée, sans aucun signe de localisation viscérale.

Les mastocytes sont des cellules présentes dans tous les tissus, mais surtout dans ceux qui sont en contact avec le milieu extérieur : peau, appareil respiratoire et tube digestif. Chez les sujets normaux, ces mastocytes restent en nombre limité, alors que dans la mastocytose, ils prolifèrent. La mastocytose cutanée est relativement bénigne par rapport à la mastocytose systémique, où tous les organes peuvent être atteints (BOISSON et AROCK 1999) (THARP et LONGLEY 2001). Son pronostic demeure toutefois réservé, car :

- * Elle persiste le plus souvent toute la vie.
- * Elle peut s'étendre à d'autres organes.
- * Très rarement, elle peut se transformer en hémopathie maligne.

On sait depuis longtemps que les mastocytes sont des cellules impliquées dans une réponse immunitaire particulière, appelée hypersensibilité immédiate. La dégranulation des mastocytes libère de nombreux médiateurs, dont le principal est l'histamine. C'est pourquoi le traitement mis en œuvre chez la patiente comportait **la suppression des aliments riches en histamine ou histaminolibérateurs**. Cette mesure limitait les dégâts, mais ne pouvait renverser le cours des événements.

Les autres traitements possibles sont les antihistaminiques, les corticoïdes et l'interféron α (DUCHÉ 1999). Ils sont d'efficacité réduite.

Le régime alimentaire hypotoxique associé à l'exclusion des produits riches en histamine ou histaminolibérateurs, a progressivement amélioré en cinq mois cette mastocytose cutanée. Les nodules se sont considérablement dégonflés. Ils redeviennent actifs et prurigineux dans certaines circonstances :

- * Stress.
- * Deuxième partie du cycle menstruel.
- * Ralentissement du transit digestif.

Après 3 ans et 4 mois d'application de mon programme alimentaire, **le gain obtenu est estimé à 90 % par la malade.** Quant à la rhinite chronique et à l'asthme, ils ont totalement disparu.

Commentaires

1) Les mastocytes ne sont pas seulement des cellules libératrices de médiateurs, parmi lesquels l'histamine. On a récemment découvert (BOISSON et AROCK 1999) que les mastocytes ont aussi d'autres fonctions :

* Ils peuvent présenter des antigènes aux lymphocytes et ils expérimentent les molécules HLA et des molécules de costimulation.

* Ils peuvent participer à la défense contre les bactéries et les parasites.

2) De même que des cellules de Langerhans ont été attirées par une molécule A, il est possible que des mastocytes aient un tropisme pour une molécule B, alimentaire ou bactérienne, venue de l'intestin grêle et ayant envahi la peau. Les mastocytes s'amoncellent pour réagir contre B, mais de nouveaux flux de B issus de la lumière digestive entretiennent l'activation des mastocytes et font passer l'affection à la chronicité. **Le régime originel, en tarissant les arrivages de molécules B, diminue l'activation des mastocytes et obtient un succès presque complet, puisqu'il se situe à 90 %.**

3) La rhinite et l'asthme guérissent très souvent par le changement nutritionnel (voir le chapitre portant sur ces deux maladies).

4) J'ai eu l'occasion de traiter un 2^e cas de mastocytose avec la même réussite.

Conclusion

Les effets positifs de la diététique dans l'histiocytose langerhansienne et la mastocytose cutanée font augurer qu'elle pourrait être utile dans une maladie qui a donné lieu à de nombreux travaux au cours des dernières années, **le syndrome d'activation des macrophages.**

Cette affection rare et grave a été bien décrite par BÉRAUD et coll. (1995). Elle nécessite un **diagnostic rapide** et l'administration en urgence de traitements **puissants** : antibiotiques, corticoïdes à fortes doses, ciclosporine, inhibiteurs du TNF, anticoagulants. Il serait très intéressant d'essayer la nutrition ancestrale dans une pathologie qui évoque l'auto-immunité et l'encrassement.

MALADIES DE MÉCANISMES COMPLEXES

« Aucune activité humaine, pas même la médecine, n'a autant d'importance pour la santé que l'agriculture. Tant qu'agriculteurs et médecins s'ignoreront, l'état sanitaire sera médiocre ou mauvais et il le deviendra de plus en plus. »

Professeur P. DELBET.

Ce pionnier, en matière d'usage du magnésium, a écrit ces lignes prophétiques dès 1942.

Les maladies abordées jusqu'à présent dans cet ouvrage relevaient d'un seul mécanisme : auto-immunité, encrassage ou élimination. Toutefois quelques affections ont une pathogénie plus complexe, soit qu'elles réunissent deux ou trois de ces mécanismes, soit qu'elles fassent intervenir une porte d'entrée autre que l'intestin grêle, soit encore qu'elles fassent appel à des facteurs originaux, en plus d'un mécanisme classique. Ces troubles particuliers ont été regroupés ici.

A. MALADIE DE BEHÇET

Connaissances actuelles

Elles sont exposées dans les excellentes revues générales de WECHSLER et Du BOUTIN (1996) et de YAZICI (2002).

Circonstances de survenue

La maladie de Behçet est **rare, mais non exceptionnelle**. Classiquement elle est répandue dans certains pays du pourtour méditerranéen (Turquie, Maghreb) et dans certains pays asiatiques (Japon, Chine). En fait elle est **cosmopolite**. Elle touche 7 hommes pour 3 femmes et débute souvent chez des adultes jeunes. Elle est associée à la molécule HLA-B51, présente chez 65 % des patients contre 13 % des témoins normaux (MIZUKI et coll. 1992).

Manifestations cliniques

Les symptômes et les signes de la maladie de Behçet se divisent en deux catégories :

1) Les manifestations fréquentes :

* **Aphtes buccaux** multiples, volumineux, récidivants.

* **Aphtes génitaux.**

* **Inflammation oculaire.**

* **Lésions cutanées** : érythème noueux ou pseudo-folliculite ou éruption de papules et de pustules.

* Hypersensibilité cutanée aux points d'injection avec apparition d'une papule ou d'une pustule, un ou deux jours après une simple piqûre d'aiguille (KRAUSE et coll. 2000). Cette réaction exagérée de la peau est retrouvée dans les zones de traumatisme

* **Arthralgies** avec parfois arthrite et myalgies.

* Atteinte digestive, avec surtout des ulcérations de l'iléon terminal et le colon, pouvant simuler une maladie de Crohn.

2) Les manifestations plus rares :

* Atteinte pulmonaire.

* Atteinte cardiaque.

* Atteinte neurologique.

* Artérite.

* Thromboses veineuses.

Évolution et complications

L'évolution du Behçet se fait par **poussées** séparées par des rémissions plus ou moins complètes. Les **stress** favorisent souvent les poussées. L'affection peut rester relativement bénigne chez certains sujets, alors qu'elle va s'avérer redoutable chez d'autres. Il existe **deux dangers principaux** :

1) **L'atteinte oculaire**, car les inflammations récidivantes au niveau des yeux peuvent provoquer une cataracte ou un glaucome. La **cécité** frappe en cinq ans 50 % des patients non traités (WECHSLER et Du BOUTIN 1996).

2) **Certaines localisations vasculaires et viscérales**. La plus répandue est l'atteinte neurologique, appelée parfois **neuro Behçet**. Elle entraîne le plus souvent une méningo-encéphalite ou une thrombophlébite cérébrale (WECHSLER et PIETTE 1997). Mais elle peut aussi déterminer une lésion de la moelle épinière, une altération d'un nerf périphérique, un tableau pseudo-tumoral, des perturbations psychiatriques. L'IRM a une grande valeur pour affirmer le diagnostic.

Le neuro Behçet frappe environ 10 % des patients. **Il hypothèque le pronostic** (WECHSLER et coll. 2002). En effet, il a tendance à s'aggraver, avec des lésions qui se multiplient.

Traitement

Le traitement médicamenteux (WECHSLER et coll. 1992) repose avant tout sur les **corticoïdes** et peut aussi faire appel à la colchicine, à la thalidomide, aux immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, interféron *a*), à l'aspirine, aux anticoagulants et aux antiagrégants plaquettaires. Ces thérapeutiques ont certains effets favorables. En particulier les corticoïdes qui réduisent considérablement le risque de cécité (WECHSLER et coll. 1999). Cependant, **si les médicaments parviennent assez souvent à atténuer les souffrances des patients et à prévenir**

certaines complications, ils n'arrivent jamais à guérir cette maladie chronique et souvent invalidante.

Réflexions sur le mécanisme du Behçet

L'étude des lésions anatomopathologiques est le guide le plus précieux pour tenter d'élucider son mécanisme. **Deux lésions principales sont observées : la vascularite et les aphtes.**

La vascularite peut s'expliquer par un processus auto-immun

Il existe dans le Behçet une **inflammation fréquente de certaines artères**. La média, l'adventice et le pourtour des vasa vasorum sont le siège d'un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et plasmocytes, avec quelques éosinophiles et parfois des cellules géantes (WECHSLER et Du BOUTIN 1999). Ces divers leucocytes peuvent libérer des cytokines proinflammatoires, capables de léser cellules et tissus (LEHNER 1999). Les cellules endothéliales perturbées sécrètent en excès l'endothéline vasoconstrictrice. L'évolution spontanée se fait vers la destruction. Les fibres élastiques et musculaires de la paroi artérielle disparaissent, alors que les fibroblastes prolifèrent. Au stade cicatriciel, l'épaississement fibreux prédomine sur la média et l'adventice. L'intima des vasa vasorum est épaissie.

On peut expliquer par la vascularite les manifestations oculaires, articulaires, pulmonaires, cardiaques, neurologiques, ainsi que l'artérite. Quant aux **phlébites**, elles pourraient être la conséquence de perturbations des cellules endothéliales par la vascularite, entraînant une baisse de la production de facteurs fluidifiants du sang.

Certains arguments sont en faveur d'une origine auto-immune de cette vascularite :

1) **L'infiltrat inflammatoire périvasculaire est riche en lymphocytes**, particulièrement en lymphocytes T CD4 + et en lymphocytes B (LEHNER 1999). Or les lymphocytes sont les cellules qui assurent les réponses immunitaires.

2) **Le Behçet offre une association nette avec la molécule HLA-B51.** Or le rôle des molécules HLA de classe I, comme B51, est de se lier à des peptides de 8 à 11 acides aminés et de présenter ces peptides aux lymphocytes T CD8 +, ce qui peut déclencher l'activation de certains de ces lymphocytes et une réponse immunitaire.

3) **Beaucoup de vascularites sont considérées comme auto-immunes**, par exemple la maladie de Horton, la granulomatose de Wegener et la maladie de Churg-Strauss.

4) **On peut détecter dans le Behçet diverses variétés d'autoanticorps** : anticellules endothéliales, anticellules épithéliales des muqueuses, antirétine, anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), ainsi que des complexes immuns circulants (BAYRAKTAR et coll. 2000).

Le peptide impliqué dans la maladie de Behçet peut fort bien venir de l'environnement. Il pourrait s'agir d'un peptide issu d'une bactérie intestinale. En effet, IANNONE et coll. (1997) ont observé, chez des patients souffrant de Behçet, des anticorps de titre nettement élevé, dirigés contre

certaines bactéries intestinales : *Campylobacter foetus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* et *Chlamydia trachomatis*.

Cependant, si l'infiltrat inflammatoire périvasculaire est riche en lymphocytes, il contient aussi **beaucoup de polynucléaires neutrophiles** (LEHNER 1999). Ces cellules n'interviennent pas dans les réponses immunitaires, mais sont impliquées à mon avis dans le transport des diverses molécules non peptidiques. Ceci suggère **qu'un processus d'élimination** est associé au processus auto-immun. Les polynucléaires neutrophiles iraient se charger au niveau des parois artérielles enflammées de particules nocives, qu'ils vont ensuite transporter jusqu'à un émonctoire (peau ou muqueuse) afin de les rejeter hors de l'organisme.

Les aphtes peuvent correspondre à un processus d'élimination

L'aphte est constitué par un nodule reposant sur une base infiltrée, inflammatoire. **Le centre du nodule**, qui a une teinte jaunâtre, se nécrose et tombe. Cette zone centrale contient de la fibrine, des débris cellulaires et **une grande quantité de polynucléaires neutrophiles morts**. Les capillaires au centre de la lésion sont souvent thrombosés. Quant à **l'infiltrat inflammatoire**, situé à la base du nodule, il est essentiellement formé de **polynucléaires neutrophiles**, la plupart en fin de vie (SAMSON et KUFFER 1992). On observe aussi la présence en petit nombre d'autres leucocytes : lymphocytes T, plasmocytes, monocytes et mastocytes.

Ces aspects anatomopathologiques sont fortement en faveur **d'un processus d'élimination, assuré par les polynucléaires neutrophiles**. Ceux-ci récupèrent les diverses variétés de molécules nocives qui ont franchi l'intestin grêle trop perméable : ADN bactériens, lipopolysaccharides bactériens, peptides, protéines, lipides, glucides, molécules de Maillard créées par la cuisson (CUQ et LORIENT 1992). La plupart de ces molécules ont en commun la propriété de ne pouvoir être dégradées par les enzymes humaines qui ne leur sont pas adaptées. La seule manière pour l'organisme humain de se débarrasser de ces molécules incassables est de les incorporer entières dans des globules blancs, principalement les polynucléaires neutrophiles, chargés de transporter ces déchets depuis la circulation sanguine jusqu'à l'extérieur, ce qui suppose la traversée d'un émonctoire.

Dans le Behçet, les émonctoires choisis sont la muqueuse buccale (aphtes buccaux), la muqueuse génitale (aphtes génitaux), la muqueuse digestive (ulcérations intestinales) et la peau (lésions cutanées). La réunion de nombreux polynucléaires neutrophiles au niveau d'un émonctoire provoque l'inflammation de celui-ci. La présence de quelques lymphocytes est sans doute liée à leur recrutement par des cytokines libérées par les polynucléaires neutrophiles.

Il est probable que les neutrophiles, arrivés au voisinage des muqueuses buccale, génitale et intestinale, émettent des cytokines qui entraînent une thrombose des capillaires. Ainsi se constitue une zone de nécrose qui tombe, entraînant avec elle les neutrophiles et les molécules nocives que ceux-ci contiennent.

L'aphte est un phénomène d'épuration répandu, puisqu'il affecte plus de 50 % des Français (SAMSON et KUFFER 1992). **Le Behçet, beaucoup**

plus rare, apparaît comme une aphtose grave associée à une vascularite systémique. La situation est analogue à celle de la colite, maladie bénigne et banale, et de la maladie de Crohn, affection rare et grave correspondant à une colite géante (SEIGNALET 1998a).

Le rôle prépondérant des polynucléaires neutrophiles dans le Behçet est étayé par plusieurs travaux. Roux et FERSKO (1995) constatent que **ces leucocytes sont hyperactifs chez les patients** et d'autres publications vont dans le même sens :

* TAKENO et coll. (1995) dénoncent une production de superoxyde O_2^- par les neutrophiles nettement plus élevée chez les sujets atteints de Behçet que chez les témoins normaux. Cette production de superoxyde est d'autre part deux fois plus grande chez des individus HLA-B51+ que chez des individus HLA-B51-. Enfin des souris transgéniques pour le gène HLA-B51 produisent beaucoup plus de superoxyde que des souris transgéniques pour un autre gène HLA de classe I ou que des souris non transgéniques.

* Les neutrophiles ont une activité chimiotactique augmentée dans le Behçet. La colchicine inhibe l'activité chimiotactique de ces cellules, en dépolarisant leurs microtubules cytoplasmiques. Ceci expliquerait son efficacité partielle dans le Behçet (THOME et coll. 1999). La thalidomide a peut-être un effet analogue (DE WAZIÈRES et coll. 1999).

* La pentoxyfylline est une substance qui diminue la motricité des neutrophiles et supprime la production de l'anion superoxyde O_2^- . Ce produit, essayé sur trois patients souffrant de Behçet, les a améliorés tous les trois (YASUI et coll. 1996).

* L'activation des neutrophiles se manifeste aussi par une libération exagérée d'élastase et de myéloperoxydase, ainsi que par un accroissement de la phagocytose (ACCARDO-PALUMBO et coll. 2000).

* Enfin une expression accrue de certains marqueurs de surface confirme la stimulation des neutrophiles (EKSIÖGLU-DEMIRALP et coll. 2001).

Finalemment

Les données qui viennent d'être exposées permettent de proposer **un mécanisme plausible pour le développement de la maladie de Behçet.** Cette conception est présentée sur la figure 85. Alors que la plupart des maladies relèvent d'un seul processus : auto-immunité, encrassage ou élimination, le Behçet est une des rares qui fait intervenir à la fois deux de ces phénomènes.

Résultats

Le régime alimentaire ancestral a été mis en œuvre chez **12 patients**, présentant de façon certaine une maladie de Behçet. Les 6 premiers cas ont fait l'objet d'une publication (SEIGNALET 2000). Les caractéristiques principales de ces 12 observations sont détaillées sur le tableau XXXII. **Les résultats ont été excellents, puisqu'on enregistre un succès partiel et onze succès francs.** Je rapporterai ici deux de ces cas : celui où le patient a été seulement amélioré et l'un de ceux où la diététique a obtenu une rémission complète.

Figure 85 - UNE HYPOTHÈSE SUR LA PATHOGÉNIE DE LA MALADIE DE BEHÇET

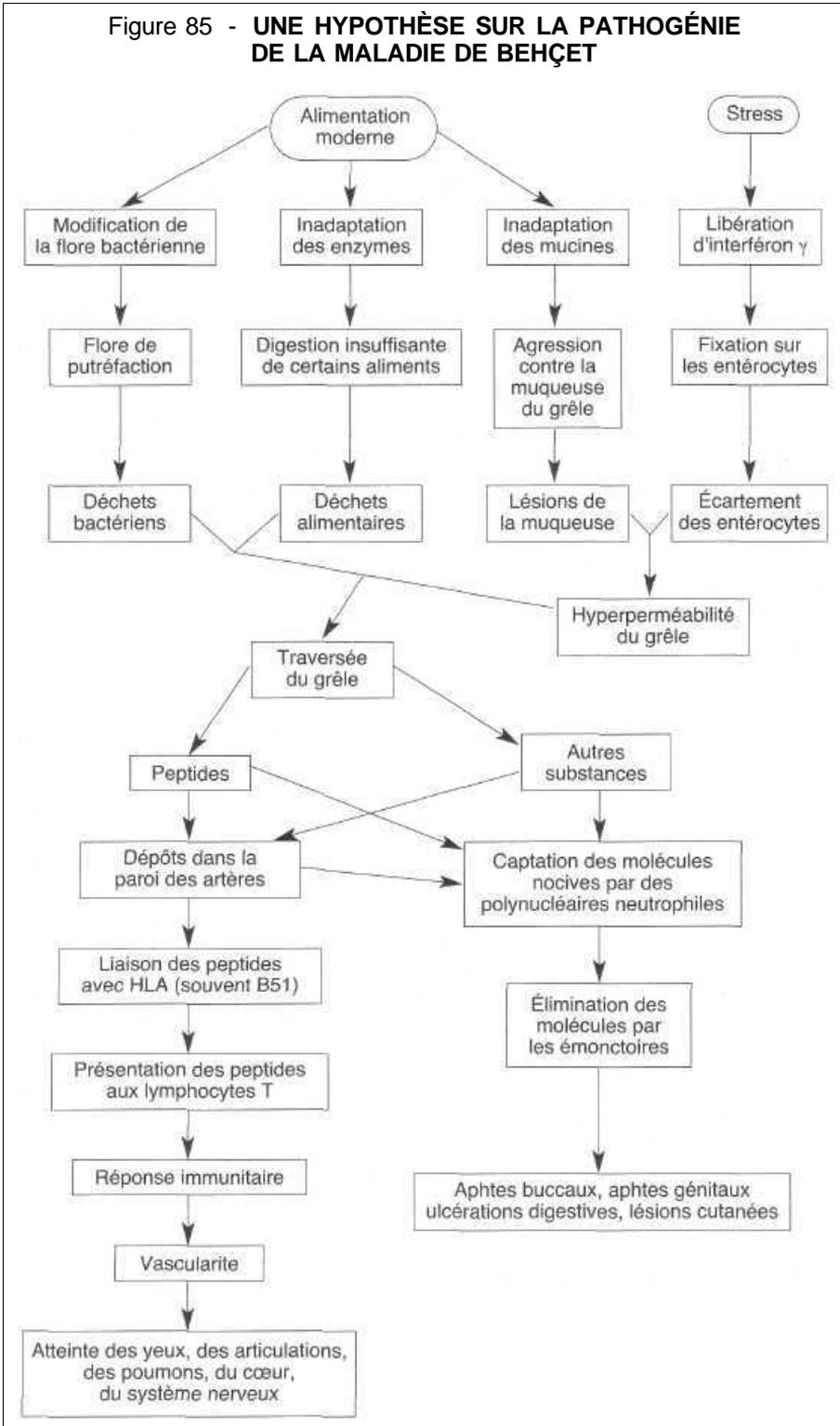


Tableau XXXII - CARACTÉRISTIQUES DES 12 MALADES ATTEINTS DE BEHÇET

Malades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Âge lors de la consultation	40	37	40	41	42	35	43	67	37	26	35	47
Ancienneté du Behçet en années	11	7	5	10	1	15	10	35	27	3	17	8
Aphtes buccaux	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Aphtes génitaux	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+
Signes oculaires	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+
Signes cutanés	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+
Signes articulaires	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+
Autres signes	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-
Sévérité (modérée +, moyenne ++ ou grave +++)	++	++	+++	++	++	+	++	++	++	++	++	++
Amélioration par le régime	100%	90%	50%	100%	100%	80%	100%	90%	100%	100%	80%	100%
Recul en années	1	3	2	5	4	1	1	3	1	1	0,5	0,5

Observation BEH 3

Il s'agit d'une femme de 40 ans, venue me consulter en mai 1998. Elle ne présente aucun antécédent personnel important. Le tableau clinique s'est constitué et aggravé en plusieurs étapes :

* En mai 1993, soit cinq ans auparavant, survient une fatigue accompagnée d'accès de sueurs nocturnes avec fébricule à 37,8 °C.

* En juillet 1996, une période de douleurs thoraciques et de difficultés

respiratoires avec aggravation de l'asthénie ne suscite aucun diagnostic précis.

* En septembre 1997, la récurrence des mêmes symptômes conduit à la découverte d'une **péricardite**, avec épanchement liquidien, provoquant des accès de tachycardie.

* Quelques semaines plus tard, d'autres signes apparaissent : nette aggravation de la **fatigue, aphtes buccaux** nombreux et récidivants, **aphtes génitaux** plus rares, nombreuses poussées **d'uvéite antérieure aiguë, douleurs** et gonflement modéré de nombreuses **articulations** des membres, **douleurs musculaires**, maux de tête et trous de mémoire.

* Des manifestations respiratoires avec toux et expectoration sont sans doute à mettre à part. Un pneumologue consulté les attribue à une bronchite asthmatiforme, elle-même favorisée par une dilatation des bronches. Ce sont là des signes indépendants d'une maladie de Behçet.

Contrastant avec ce tableau clinique riche, les examens biologiques ne révèlent aucune anomalie. De septembre 1997 à mai 1998, soit pendant les neuf mois qui ont précédé la consultation, les troubles sont restés constants, intenses et très invalidants. La malade est allée voir un médecin généraliste, qui a pensé à un lupus érythémateux disséminé. Elle a pris ensuite l'avis d'un pneumologue, qui a évoqué une polyarthrite rhumatoïde. Des traitements successifs par Colchicine, Aspirine et Bétabloquants ayant échoué, on a administré des corticoïdes en inhalations et surtout par voie générale, à la forte dose de 80 mg par jour. Aucune amélioration n'a été obtenue au cours des neuf derniers mois.

Après avoir interrogé et examiné la patiente, **je porte sans hésitation le diagnostic de maladie de Behçet**. En effet, les critères classiquement exigés sont présents : aphtes buccaux + aphtes génitaux + inflammation oculaire caractéristique. Les arthralgies et/ou les arthrites sont souvent trouvées dans le Behçet et sont parfois accompagnées de myalgies (BERGAOUI 1997). Si les manifestations cardiaques existent seulement 6 fois sur 100, la péricardite est la plus fréquente d'entre elles (DUCHÊNE et coll. 1998). Quant aux céphalées et aux absences de mémoire, elles suggèrent une atteinte du système nerveux central, possible dans le Behçet (WECHSLER et Du BOUTIN 1999). Enfin les sueurs nocturnes et la fébricule n'ont rien de surprenant, lorsque le Behçet revêt une forme grave comme celle-ci.

Si la péricardite et les arthralgies pouvaient orienter vers un lupus érythémateux ou une polyarthrite rhumatoïde, ces diagnostics sont à écarter, car :

* Ils ne tiennent pas compte des aphtes buccaux et génitaux.

* L'inflammation de la chambre antérieure de l'œil est différente de la banale sécheresse oculaire parfois observée dans le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde.

* On ne détecte aucun des stigmates biologiques du lupus (anticorps antinoyaux entiers, anticorps anti ADN natif) ou de la polyarthrite (facteur rhumatoïde, anémie hypochrome, leucocytose).

J'ai fait rechercher chez la malade HLA-B51 qui s'est avéré absent. Je lui ai demandé de faire pratiquer un Doppler, en raison du risque d'anévrismes vasculaires dans le Behçet, et une IRM, en raison du risque d'atteinte cérébrale. La patiente a jusqu'à présent négligé d'effectuer ces deux examens.

Elle a par contre **appliqué de façon très correcte le régime alimentaire ancestral**. Celui-ci a entraîné la perte de 4 kilos superflus et a amené en quelques semaines une amélioration évidente :

* **La maladie qui évoluait sur un mode continu est devenue intermittente**, avec des poussées de 15 jours séparées par des rémissions de 45 jours. Or de 1993 à 1998, soit pendant cinq ans, on n'avait noté aucune accalmie.

* Lors des poussées, les divers **symptômes** réapparaissent, mais la plupart sont **moins intenses** qu'auparavant.

* **La posologie des médicaments a pu être réduite**. Les corticoïdes ne sont administrés que lors des poussées, à la dose de 40 mg par jour. Quant au traitement de fond, il se limite à un comprimé quotidien de Colchicine.

* Si l'on analyse les divers symptômes, le bilan est le suivant : amélioration franche pour la péricardite, les aphtes et les arthralgies, amélioration certaine, mais moins poussée, pour les sueurs nocturnes, les myalgies et les céphalées, état stationnaire pour l'uvéite antérieure aiguë et les crises de tachycardie. Quant aux signes respiratoires, ils paraissent indifférents à la diététique.

Avec un recul de deux ans, on peut estimer que **le régime hypotoxique a amélioré d'environ 50 % cette maladie de Behçet**.

Commentaires

1) Contrairement à une opinion encore répandue, le Behçet n'est pas l'apanage des habitants du Maghreb et de l'Extrême-Orient. Ici, la malade est française de souche.

2) **Le diagnostic de Behçet n'est pas toujours facile**, car cette affection relativement rare est peu souvent rencontrée par un médecin généraliste ou un pneumologue. Elle est plus aisément reconnue par un dermatologue (diagnostic d'une aphtose) ou par un ophtalmologue (diagnostic d'une inflammation oculaire).

3) Le changement nutritionnel est très souvent efficace sur la bronchite chronique et sur l'asthme (SEIGNALET 1998a). Son échec est probablement dû à la présence d'une **dilatation des bronches**, source d'infection qui relance la bronchite et par suite l'asthme. L'alimentation ancestrale ne peut pas ressusciter ce qui est cassé, en l'occurrence le tissu élastique des bronches définitivement distendu.

4) Pourquoi la diététique, qui a été si bénéfique dans les cinq autres cas de Behçet, a-t-elle obtenu seulement un succès partiel chez cette patiente ? On peut proposer deux explications, qui ne s'excluent d'ailleurs pas :

* **Aucune méthode n'est curative à 100 % chez 100 % des sujets** souffrant d'une même maladie. Ainsi un antibiotique bien adapté guérira une infection bactérienne chez la grande majorité des individus, mais il en reste toujours quelques-uns qui résisteront en partie ou en totalité à un médicament. Une maladie peut prendre des aspects différents et aucun malade n'est identique aux autres. La médecine reste un art par certains côtés et ne correspond pas entièrement à une science, comme les mathématiques.

* **Chez cette personne, le Behçet était particulièrement sévère**. On peut toujours espérer faire disparaître les manifestations d'élimination, comme

les aphtes, qui ne sont pas définitives. Par contre, la vascularite, lorsqu'elle est intense et prolongée, peut provoquer des destructions et des lésions cicatricielles non récupérables. Il est à craindre que le changement nutritionnel, extraordinairement efficace sur les processus d'élimination dans le Behçet, soit nettement moins rentable sur les lésions de vascularité comme dans le neuroBehçet. Ce dernier n'affecte que 10 % des patients. D'autres observations seront nécessaires pour se forger une opinion.

Observation BEH 5

Cet homme de 42 ans se présente à mon cabinet en juin 1999. Dans son passé, on relève simplement l'ablation de la rate, traumatisée après un accident de voiture. Il souffre depuis quelques années du genou gauche, la cause de ces douleurs étant clairement une chondrocalcinose (dépôts de calcium dans le cartilage du genou). Son problème de santé principal est une maladie de Behçet, apparue en avril 1998, soit 14 mois auparavant.

Les signes cliniques se sont installés rapidement et comprennent :

- * Des aphtes buccaux multiples et fréquents.
- * Des aphtes génitaux moins nombreux et rares.
- * Une arthrite chronique du genou.
- * Un érythème nouveau récidivant.
- * Une fièvre intermittente, montant parfois jusqu'à 40 °C.
- * Deux épisodes d'épididymite.

Le diagnostic de Behçet ne fait aucun doute. L'antigène HLA-B51 est présent. L'épididymite n'est pas une localisation habituelle de la maladie, mais sa survenue n'est sans doute pas une coïncidence et l'inflammation de ce petit organe, appartenant à la voie excrétrice du testicule, doit probablement être rattachée au Behçet. On n'observe chez ce sujet aucune manifestation oculaire, neurologique, digestive, cardiaque ou pulmonaire. C'est donc une forme moins sévère que celle décrite dans l'observation précédente. **Le patient est cependant fort handicapé et a dû réduire considérablement ses activités professionnelles.**

Ce monsieur est suivi depuis le début de son affection par un des meilleurs spécialistes français de la maladie de Behçet. Ce médecin a rapidement fait le diagnostic et mis en action un traitement par Colchicine et Aspirine, médicaments classiques dans ce cas. Malheureusement, aucune amélioration n'a pu être enregistrée.

Le malade a commencé le régime alimentaire originel, deux mois avant de venir me consulter, en se fiant aux indications fournies par un de mes ouvrages. Il a maigri de 5 kilos et s'est paradoxalement aggravé pendant cette période, puisque les aphtes ont redoublé, accompagnés d'une fièvre à 40 °C chaque soir. Je calme les inquiétudes du patient, en lui expliquant les raisons de cette poussée (elles seront détaillées dans les commentaires concernant cette observation) et je lui demande de continuer à appliquer sans faillir les prescriptions diététiques.

Quelques semaines plus tard survient une amélioration rapide et si nette qu'elle permet l'abandon des médicaments :

- * Les aphtes buccaux se raréfient considérablement.
- * Les aphtes génitaux disparaissent.

- * L'arthrite du genou régresse totalement.
- * L'érythème noueux s'efface.
- * Les accès fébriles cessent.
- * Aucune poussée d'épididymite n'est notée.

On peut donc considérer que ce Behçet est en rémission quasi complète. Ce bon résultat se maintient et **le recul est maintenant de quatre ans**. Le patient travaille normalement et même trop, puisqu'il consacre à sa profession, d'après son épouse, 80 heures par semaine. L'action salvatrice du changement nutritionnel est démontrée car, lorsque le malade fait des entorses au protocole (ce qui est rare), il voit revenir sous une forme atténuée quelques signes du Behçet.

Commentaires

1) **Les médicaments habituellement utilisés pour le traitement du Behçet ne parviennent jamais à le guérir**, parce qu'ils ne s'attaquent qu'aux symptômes et non aux causes. **L'alimentation hypotoxique est beaucoup plus efficace**, car elle est dirigée contre la source des maux, constituée par les changements affectant le contenu et la muqueuse de l'intestin grêle.

Le mode nutritionnel ancestral ramène vers la normale le contenu bactérien et alimentaire de l'intestin grêle, tout en restaurant l'étanchéité de la muqueuse. Ainsi sont arrêtées les entrées dans la circulation sanguine des peptides antigéniques responsables de la vascularite auto-immune et des molécules non peptidiques responsables de la pathologie d'élimination. Alors que les entrées de substances nocives étaient supérieures aux sorties, la situation est renversée et l'organisme va pouvoir se débarrasser progressivement de ces molécules dangereuses. Une fois terminé le nettoyage des tissus et des organes, la vascularite et l'élimination s'éteignent et la rémission est obtenue.

2) **Il faut parler de rémission et non de guérison**, car le patient conserve une susceptibilité à la maladie de Behçet. En cas d'abandon du régime alimentaire originel, la rechute est fatale en quelques semaines ou quelques mois. En pratique pourtant, à condition de maintenir la diététique, la rémission équivaut à la guérison.

3) **Au début du changement nutritionnel, on observe souvent un amaigrissement et celui-ci s'accompagne parfois d'une aggravation de la maladie**. Il est probable que l'organisme humain accumule dans la graisse des quantités importantes de « déchets » plus ou moins dangereux, qui sont ainsi mis hors circuit. Quand le régime ancestral est mis en œuvre, les molécules nocives X quittent les tissus et les organes où elles étaient entreposées pour être excrétées par les émonctoires.

Mais lorsque le malade maigrit, des molécules X, libérées en grande quantité par la fonte grasseuse, vont transiter dans les régions et les tissus et remplacer celles qui viennent d'être épurées. Le flux des entrées peut dépasser le flux des sorties, entraînant une exacerbation des signes cliniques du Behçet. Lorsque les graisses superflues ont disparu et que le poids se stabilise, les entrées se tarissent alors que les sorties se maintiennent. Le nettoyage des régions envahies peut enfin avoir lieu et se traduit par la rémission du Behçet.

4) On peut estimer que le genou gauche du patient était doublement atteint, primo par une chondrocalcinose suscitant des douleurs modérées

chroniques, secundo par le Behçet induisant une arthrite avec douleurs plus vives, gonflement et impotence fonctionnelle. L'alimentation hypotoxique a guéri ce genou en calmant les deux maladies : le processus d'encrassage de la chondrocalcinose et le processus auto-immun du Behçet.

B. SAPHO

Description de la maladie

Le SAPHO associe un rhumatisme inflammatoire spécial à des lésions cutanées particulières. Le terme de SAPHO a été proposé en 1987 par CHAMOT et coll., chacune des cinq lettres correspondant à l'un des signes cliniques de l'affection. La symptomatologie a été bien décrite par KAHN et CHAMOT (1992) :

* **S = Synovite**, l'inflammation de la synoviale se traduisant en pratique par des arthrites plus souvent aiguës que chroniques.

* **A = Acné**, souvent sévère, pouvant prendre une forme fulminante ou une forme conglobata. Dans ce dernier cas, les pustules et les comédons s'accompagnent de pseudo abcès sous cutanés, amas de polynucléaires neutrophiles sans suppuration, et de kystes sébacés supprimés.

* **P = Pustulose** de la paume des mains et de la plante des pieds, avec parfois **psoriasis** pustuleux.

* **H = Hyperostose**, c'est-à-dire augmentation de volume et condensation exagérée de certains os, parfois les os iliaques, mais surtout les os du thorax : sternum, côtes et clavicules. Elle est mise en évidence par les radiographies et la scintigraphie osseuse.

* **O = Ostéite**, qui est une inflammation douloureuse de certains os, surtout au niveau du thorax, du rachis et du bassin. La biopsie osseuse révèle au début des infiltrats de polynucléaires neutrophiles, avec souvent ostéoclastes et ostéoblastes. Plus tard, les lymphocytes et les plasmocytes deviennent dominants, avec souvent quelques cellules multinucléées.

D'autres manifestations fréquentes sont le **psoriasis vulgaire** et l'**hidrosadénite**, petit abcès cutané et sous cutané, presque toujours situé dans le creux de l'aisselle, ayant pour point de départ une glande sudoripare.

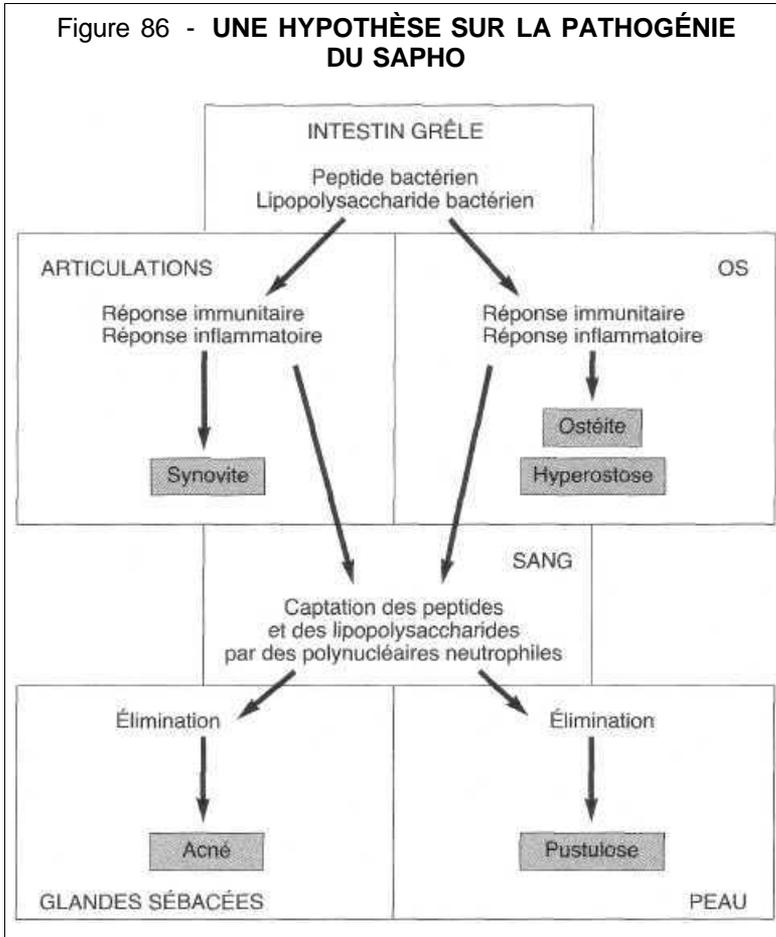
L'évolution est variable, pouvant se faire vers la rémission, après un délai plus ou moins long, ou vers la chronicité. Les traitements les plus employés sont les antibiotiques, les AINS et les corticoïdes. Leur action est inconstante et partielle. L'origine du SAPHO reste inconnue.

Une théorie sur la pathogénie du SAPHO

Les responsables du SAPHO pourraient être des macromolécules bactériennes et/ou alimentaires ayant traversé une paroi du grêle trop perméable. Ces molécules ont un tropisme pour certaines articulations et certains os où elles s'accumulent. L'organisme essaie de les éliminer en les rejetant à travers la peau. Le SAPHO réunirait donc deux pathologies :

1) Une pathologie inflammatoire au niveau des articulations et des os.

Un processus auto-immun est possible, si l'on considère que trois équipes ont rapporté une association avec HLA-B27, trouvé chez 33 % des patients contre 6 % des témoins normaux (KAHN et CHAMOT 1992). Cette donnée



rapproche le SAPHO des spondylarthropathies et suggère l'intervention d'un peptide bactérien. Cette hypothèse est renforcée par l'efficacité d'un antibiotique, la doxycycline, chez certains malades (BALLARA et coll. 1999).

La dominante est cependant l'inflammation, comme le montrent l'abondance des polynucléaires neutrophiles au niveau des lésions, ainsi que l'action favorable possible des AINS et des corticoïdes, plus fréquente que celle des antibiotiques. La principale molécule causale paraît très capable d'induire une réponse inflammatoire. Il pourrait s'agir par exemple d'un lipopolysaccharide bactérien.

2) **Une pathologie d'élimination au niveau de la peau.** L'acné et la pustulose traduisent le passage des polynucléaires neutrophiles transportant les déchets nocifs, depuis les vaisseaux du derme jusqu'à la surface cutanée. Un autre argument en faveur d'un processus d'épuration est l'association relativement fréquente du SAPHO avec la maladie de Crohn (DHARANCY et coll. 1998). L'élimination a lieu ici par deux émonctoires : la peau et le tube digestif.

L'ensemble de la théorie est présentée sur la figure 86.

Résultats

Le raisonnement que je viens de développer attribue l'origine du SAPHO à la prolifération d'une bactérie intestinale dangereuse dans un intestin grêle à la muqueuse trop perméable. Il était donc tentant d'essayer le **régime alimentaire ancestral** comme traitement. La méthode a été appliquée chez **cinq malades** et a obtenu deux améliorations nettes et trois rémissions complètes. Je résume ici l'histoire d'un de ces succès complets.

Observation RHUM 21

Mme A... vient me consulter en juin 1997. Cette jeune femme de 26 ans ne possède aucun antécédent personnel important. En 1990, à la suite de soucis familiaux et professionnels, elle voit se développer assez rapidement les signes suivants :

- * Une **synovite** touchant les articulations sternoclaviculaires, coxofémorales et mandibulaires.

- * Une **pustulose** essentiellement palmoplantaire, mais s'étendant parfois sur d'autres sites.

- * Une **hyperostose**, particulièrement marquée au niveau des côtes et des clavicules, affirmée par les radiographies.

- * Une **ostéite** responsable de douleurs vives, localisées aux premières côtes, au rachis cervical et au rachis lombaire.

Parmi les examens biologiques, on relève une VS accélérée à 37/62, une leucocytose, l'absence de HLA-B27. Malgré qu'il n'y ait pas d'acné, **ce tableau permet de diagnostiquer un SAPHO**. C'est du moins l'avis d'un professeur de rhumatologie parisien, particulièrement expert en matière de SAPHO. Un traitement par AINS et sulfasalazine est instauré pendant 18 mois, délai nécessaire pour obtenir la rémission. Celle-ci se maintient pendant près de 6 ans.

Mais en octobre 1996 survient une seconde poussée, analogue à la première mais plus intense, entraînant des contractures musculaires très pénibles. Les AINS sont cette fois inefficaces. Les corticoïdes essayés à la dose de 40 mg par jour échouent également. Quand la malade me contacte, **la poussée dure depuis 8 mois** et les douleurs osseuses et articulaires sont si vives **qu'on administre quotidiennement de la morphine depuis 2 mois**.

Le régime alimentaire ancestral est adopté et correctement pratiqué. **Il fait disparaître en quelques jours tous les signes cliniques de SAPHO**. La VS se normalise et la leucocytose se corrige. La morphine et les corticoïdes sont abandonnés. Les seules séquelles sont un épaississement des clavicules et de quelques côtes, lié à l'hyperostose. La rémission complète dure depuis cinq ans. La jeune femme a pu mener à bien une grossesse et mettre au monde son second enfant. En cas d'entorses répétées au régime, on constate un réveil modéré des signes de SAPHO.

Commentaires

1) Le SAPHO ne se présente pas toujours sous sa forme complète. Ici l'acné manquait. **Plusieurs variantes incomplètes** ont été décrites :

- * L'hyperostose sternocostoclaviculaire.
- * Les arthrites de l'acné conglobata.

* Les arthrites de la pustulose palmoplantaire.

Toutes ces affections appartiennent à la même famille et relèvent d'un mécanisme semblable.

2) Le résultat positif enregistré chez cette patiente ne peut être attribué à une rémission spontanée. En effet les manifestations cliniques et biologiques sont étouffées par la diététique et repartiraient si celle-ci était abandonnée.

3) Le contraste est frappant entre le délai de 18 mois nécessaire pour l'action des médicaments lors de la première poussée et les quelques jours qui ont suffi au changement nutritionnel pour éteindre la seconde poussée. Les médicaments s'efforcent de diminuer l'intensité de la réponse immunitaire et de la réponse inflammatoire impliquées dans le SAPHO, alors que le régime hypotoxique vise à éradiquer le peptide bactérien causal dans l'intestin et à accélérer l'évacuation des molécules nocives par la peau. Les médicaments s'attaquent à certaines conséquences, alors que **le régime s'attaque à la cause.**

C. SARCOÏDOSE

La sarcoïdose est **rare**, affectant environ une personne sur 5 000. Elle est ubiquitaire, frappant également les deux sexes, survenant à tout âge, mais plus répandue après 40 ans (CORDIER 1994) (NEWMANN et coll. 1997) (VALEYRE 2002) :

Ses signes principaux sont les suivants (CORDIER 1994) :

* Des **images radiologiques pulmonaires** parfois impressionnantes, contrastant avec un bon état général et la discrétion des signes cliniques pulmonaires.

* Des **adénopathies** au niveau des hiles pulmonaires.

* Un **érythème noueux**.

Mais si les localisations pulmonaires, médiastinales, et à un degré moindre cutanées, sont les plus classiques, **tous les organes peuvent être touchés** (MANGIAPAN et CADRANEL 1996) (SHEFFIELD 1997) (BATESTTI et AZOULAY 2001) (VALEYRE 2002). La fréquence des diverses localisations est détaillée sur le tableau XXXIII.

Tableau XXXIII - **DISTRIBUTION DES LÉSIONS
DANS LA SARCOÏDOSE**

* Poumons et/ou médiastin	90%
* Foie (souvent latent)	70%
* Muqueuses digestives	70%
* Muscles (souvent latent)	50%
* Peau	33%
* Moelle osseuse	33%
* Ganglions périphériques	33%
* Yeux	30%
* Cœur (souvent latent)	25%
* Rein	25%
* Oreilles	12%
* Thyroïde	6%
* Système nerveux central	4%
* Pancréas	4%
* Sein (rarement)	90%
* Appareil génital (rarement)	90%

L'évolution de la sarcoïdose est très variable :

- * 50 % de guérisons spontanées en moins de deux ans.
- * 40 % de persistance sous forme stationnaire.
- * 10 % d'aggravations, dont la moitié meurent, soit par insuffisance respiratoire due à un emphysème ou à une fibrose pulmonaire, soit dans certaines localisations (œil, cœur, système nerveux central) (MANGIAPAN et CADRANEL 1996)) (NEWMANN et coll. 1997) (FERRIBY et coll. 2000).

On s'abstient de traitement dans les formes mineures. Dans les formes persistantes, les **corticoïdes** obtiennent assez souvent des améliorations. Les immunosuppresseurs viennent en second recours (VALEYRE 2002).

Réflexions sur le mécanisme de la sarcoïdose

Sur le plan anatomopathologique, la sarcoïdose est caractérisée par la présence dans les endroits les plus variés de **granulomes** (TAZI et coll. 1994). Chaque granulome est composé :

- * D'un follicule central, formé de cellules épithélioïdes qui dérivent des macrophages.
- * D'une couronne périphérique, formée de lymphocytes T CD4, T CD8 et B.

La structure des granulomes dénonce un processus **d'inflammation chronique** (voir au chapitre 8). L'absence des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles exclue une inflammation aiguë. Tout indique que **les macrophages ont capté des molécules étrangères**, qu'ils ont du mal à cataboliser, ce qui entraîne leur modification en cellules épithélioïdes. Ces macrophages ont émis des cytokines, qui ont provoqué l'arrivée secondaire des lymphocytes.

Dans les formes qui guérissent, deux éventualités sont possibles :

- * Ou bien les granulomes disparaissent, parce que les macrophages sont parvenus à dégrader les molécules exogènes, ce qui les rend inoffensives.
- * Ou bien les granulomes sont expulsés hors du corps, à travers un émonctoire. Cette hypothèse, qui me paraît la plus vraisemblable, rattache la sarcoïdose à la **pathologie d'élimination**.

Dans les formes qui persistent ou qui s'aggravent, on peut penser que certaines des molécules dangereuses débordant les macrophages dans la région où elles sont entrées, passent dans le sang et vont être emportées dans divers endroits de l'organisme. À leurs points d'arrivée, elles vont susciter la formation de granulomes. Ainsi s'explique la **dissémination**.

L'agent déclenchant la réaction inflammatoire chronique n'est pas identifié. On a proposé des mycobactéries, des virus, des mycoplasmes, des complexes immuns, etc. (TAZI et coll. 1994). Pourquoi ne pas accuser des déchets alimentaires et bactériens d'origine intestinale et essayer le régime originel ? C'est ce que j'ai fait chez **4 patients**. J'ai obtenu chaque fois un bénéfice incontestable, mais limité, aux alentours de 25 %. Ma méthode n'est donc pas la solution.

Une notion essentielle m'est alors apparue. Si la sarcoïdose peut toucher n'importe quel organe, son siège le plus fréquent, pratiquement constant, est **le poumon et le médiastin**. La muqueuse des alvéoles pulmonaires, immense et très mince, est aussi fragile que la muqueuse du grêle. Ceci sug-

gère que l'agent causal **pénètre dans l'organisme essentiellement par voie respiratoire.**

Mon opinion a été conforté par un travail récent de VINCENT et LIEVRE (2002), confirmant les résultats de deux autres équipes. Les **macrophages** de sujets atteints de sarcoïdose ont été recueillis par lavages bronchique et alvéolaire. Ces macrophages présentent constamment une **surcharge minérale.** Les auteurs incriminent la **silice.** Dans une atmosphère empoussiérée, riche en silice, le risque de sarcoïdose est multiplié par 5.

Comment traiter la sarcoïdose ?

Malgré son action limitée, l'**alimentation hypotoxique** est à conseiller. En décrassant l'organisme de nombreux déchets, elle laisse les macrophages disponibles pour capter la silice et la rejeter à l'extérieur, à travers un émonctoire.

Surtout **il faut éviter de respirer une atmosphère riche en silice.** Celle-ci est transportée par les vents passés sur le sable. Mais elle est également présente dans certains produits d'entretien, le talc, les bois exotiques. De nombreuses professions sont exposées : mineurs, ménagères, ouvriers du bâtiment, constructeurs de routes.

Il n'est donc pas facile de se mettre à l'abri de la silice. Je conseille à mes malades de « **changer d'air** » en allant faire des séjours dans une région à l'atmosphère pure, la moins polluée possible. Par exemple certaines petites villes de moyenne montagne.

Une de mes patientes a suivi mes suggestions et en a tiré bénéfice. Elle avait présentée en 1972, une poussée de sarcoïdose, avec adénopathies médiastinales et périhilaires. Habitant une ville empoussiérée de la **région parisienne**, elle est allée passer quelques semaines dans une région de **moyenne montagne.** Tous les signes de sarcoïdose ont disparu en quelques jours et **une rémission s'est installée pendant 27 ans.**

En 1999, la sarcoïdose **récidive** sous forme d'adénopathies médiastinales et périhilaires, de granulomes cutanés au niveau des genoux, d'érythème noueux et d'asthénie marquée. Je conseille à cette personne de prendre des vacances dans la même station que 27 ans plus tôt. **La rémission complète** est obtenue en cinq semaines et se poursuit à l'heure actuelle.

J'espère que **d'autres personnes** souffrant du même mal essayeront cette méthode, ce qui permettra d'établir son degré de réussite. Il serait d'autre part souhaitable que **les diverses sources de silice** soient recensées, afin que les patients puissent éviter au maximum de respirer une atmosphère porteuse de ce minéral.

D. SENSIBILITÉ CHIMIQUE MULTIPLE (SCM)

Description de la maladie

Depuis 1990, la notion de SCM s'est progressivement dégagée (BELL et coll. 1998) (FONTANA et coll. 1999) (BLACK et coll. 2000) (BORNSCHEIN et coll. 2001), même s'il persiste un certain flou en raison de la diversité des agents causaux et du polymorphisme des symptômes.

La SCM est assez rare, mais **non exceptionnelle**. J'ai porté ce diagnostic chez 12 consultants, au cours des six dernières années.

Ces sujets se plaignent **d'intolérance à diverses odeurs**. Les produits les plus cités sont les peintures, les parfums, les gaz d'échappement des véhicules, les fumées, le tabac, l'essence, le vernis, la laque, les cosmétiques, les produits de beauté, l'encre d'imprimerie, les moisissures, les pesticides, les odeurs de cuisine. Une intolérance à certains aliments est assez souvent associée. Les substances incriminées sont nombreuses et de très faibles doses suffisent. **Les manifestations cliniques sont multiples et variables :**

- * Asthénie.
- * Signes ORL et ophtalmologiques : rhinite, sinusite, conjonctivite, œdème et inflammation au voisinage des yeux et du nez.
- * Signes digestifs : nausées, dyspepsie.
- * Signes neuropsychiques : céphalées, paresthésies, troubles du sommeil, difficultés de concentration, pertes de mémoire.
- * Signes respiratoires : bronchospasme modéré.
- * Douleurs articulaires, tendineuses, musculaires.
- * Faiblesse musculaire.
- * Prurit de la peau ou de certaines muqueuses.

L'évolution est quelquefois favorable, quand les produits responsables sont en petit nombre et peuvent être écartés de l'environnement du patient. **Plus souvent, la SCM persiste et généralement tend à s'aggraver.**

Réflexions sur le mécanisme de la SCM

Cette affection, qui passe pour mystérieuse, me paraît explicable. Chez certains humains plus fragiles que les autres, ce n'est pas seulement l'intestin grêle qui s'avère poreux. **La muqueuse du nez et des sinus devient trop perméable.**

Cette muqueuse peut être détériorée lorsqu'elle sert d'émonctoire pour éliminer des molécules alimentaires et bactériennes ayant franchi en excès la barrière intestinale. Surtout, **cette muqueuse est exposée à l'agression de multiples polluants de l'atmosphère**, dont le nombre et la quantité sont allés croissants au cours des cent dernières années. Certains de ces polluants sont à mon avis capables de **léser la muqueuse nasosinusienne**, quand elle est anormalement fragile, chez certains sujets prédisposés et de la « transformer en passoire ».

Dès lors, **certaines grosses molécules contenues dans l'air vont pénétrer entières dans le sang**. L'entrée de ces substances étrangères va susciter :

Des réactions locales :

* Malaises divers liés à la présence de ces structures interprétés par le patient comme une **intolérance à leurs odeurs**.

* Rhinite, sinusite et conjonctivite correspondant à **l'élimination des molécules exogènes**, transportées entières à travers les émonctoires les plus proches de la porte d'entrée.

* **Réaction inflammatoire**, provoquée par l'intrusion des polluants, au voisinage de la zone d'accès, souvent dans la région malaire, au-dessus de l'œil et en dehors du nez. J'ai observé cette réaction chez deux de mes patients.

2) **Des réactions à distance**, provoquées par le transport en divers points de l'organisme des particules étrangères. Les concentrations étant moins fortes que dans la région nasale, les symptômes seront plus faibles. Ceci peut expliquer les autres manifestations : troubles digestifs, respiratoires, neuropsychiques, douleurs multiples et prurit.

Comment traiter la SCM ?

Le régime alimentaire ancestral est toujours à essayer. Il peut renforcer dans certains cas la muqueuse nasosinusienne en la purgeant des molécules d'origine intestinale qui la traversent. Chez **7 patients**, pour lesquels le recul est suffisant, la diététique a abouti à 4 échecs, 2 améliorations à 50 % et un seul succès complet. Ce bilan mitigé n'est pas surprenant, car dans la SCM, le rôle principal revient, non à la muqueuse du grêle, mais à la muqueuse nasosinusienne.

Pour mettre celle-ci à l'abri des polluants agressifs de l'atmosphère, il paraît logique de **changer d'environnement**. À ceux qui habitent des endroits pollués, en ville ou hors des villes, je conseille des **séjours dans certaines stations de moyenne montagne** réputées pour leur air pur. Une de mes malades, ayant appliqué à trois reprises ce programme, a nettement amélioré sa SCM.

Depuis qu'ils sont « civilisés », les humains abîment leur environnement et les détériorations se sont grandement étendues depuis 1900 et surtout depuis 1950. L'atmosphère est de plus en plus chargée en substances dangereuses. **Il est donc à craindre une augmentation de l'incidence de la SCM**. La prévention ne passe plus par la médecine, mais par **l'écologie**. Cette question sera envisagée dans le dernier chapitre de cet ouvrage.

E. SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE (SFC)

Présentation de la maladie

Les premières observations de SFC ont été rapportées en 1985 et l'authenticité de la maladie a été reconnue en 1987 (ROUILLON et coll. 1996). 25 % des humains sont plus ou moins fatigués. Toutefois pour parler de SFC, **certains critères doivent être remplis**. Bien qu'il existe quelques différences entre les écoles, on peut proposer **la liste suivante** (LÉVINE 1998), (TIRELLI et coll. 1998) (AARON et coll. 2000), (DE BECKER et coll. 2001) accompagnée d'une fréquence pour chaque critère :

- * Fatigue d'installation rapide, durant depuis plus de six mois, à la fois physique et intellectuelle, non améliorée par le repos, réduisant d'au moins 50 % l'activité, sans raison médicale ou psychiatrique (100 %).

- * Survenue au décours d'une maladie infectieuse (90 %) : mononucléose infectieuse, fièvre Q, maladie de Lyme, infections bactériennes et surtout virales.

- * Douleurs musculaires ou inconfort musculaire (90 %).

- * Douleurs articulaires migratrices, sans gonflement (72 %).

- * Troubles du sommeil, avec hypersomnie ou hyposomnie, sommeil non récupérateur (92 %).

- * Céphalées (90 %), évocatrices quand elles sont récentes.

- * Fièvre modérée ou frissons, par intermittence (92 %).

- * Douleurs de gorge avec parfois pharyngite (85 %).
- * Ganglions cervicaux et/ou axillaires douloureux ou hypertrophiés (50 %)
- * Écoulement nasal récidivant (60 %).
- * Bouffées de chaleur (60 %).
- * Troubles digestifs (80 %).
- * Pertes de mémoire et/ou difficultés de concentration et/ou irritabilité (95 %).
- * Photophobie (crainte de la lumière) et/ou scotome transitoire (tache de cécité dans le champ visuel) (75 %).
- * Malaise ou fatigue intense après les exercices physiques (fréquence non mentionnée).

Le SFC offre donc certaines ressemblances avec la fibromyalgie. Cependant, il est possible de distinguer entre les deux maladies, comme le montre le tableau XXXIII. Un bon diagnostic est souhaitable, car il débouche sur un pronostic : la nutrition originelle, si souvent salvatrice dans la FM a des résultats souvent partiels et souvent décevants dans le SFC.

Cette affection atteint trois femmes pour un homme. Elle est considérée comme assez rare, frappant 2 personnes sur 1 000. Ce chiffre est probablement sous estimé car, alors que je ne m'occupe de cette pathologie que depuis cinq ans, j'en ai déjà rencontré 13 cas. **Le pronostic est sévère chez l'adulte.** Certes il n'y a pas danger de mort, mais les symptômes persistent à long terme chez 90 % des patients (JOYCE et coll. 1997).

Malheureusement, on ne dispose d'aucun traitement valable. L'exercice physique forcé tout comme le repos prolongé échouent. La supplémentation magnésienne, les antidépresseurs, la psychothérapie ne donnent rien. Les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses ou le NADH n'ont que des effets douteux (REID et coll. 2000).

Réflexions sur le mécanisme du SFC

La pathogénie du SFC reste controversée. Certains auteurs lui attribuent une origine psychiatrique et en font une sorte d'état dépressif, accompagné d'une importante somatisation. C'est à mon avis une lourde erreur, car :

- * Les antidépresseurs et la psychothérapie n'apportent aucun bénéfice.
- * Les patients ne sont pas des dépressifs, mais des gens qui ont envie de travailler, de reprendre leurs activités, de participer à la vie, mais qui ne le peuvent pas parce qu'ils sont épuisés.
- * Quand une dépression nerveuse survient, elle n'est pas primitive, mais réactionnelle, le sujet se décourageant devant ses souffrances et son handicap chronique.

Je propose plutôt que le SFC soit la conséquence d'une réponse immunitaire, déclenchée par un agent infectieux mais qui, au lieu de s'arrêter au bout de quelques semaines, persiste indéfiniment. Un tel processus peut « pomper » l'énergie de l'organisme et explique fort bien l'asthénie physique et intellectuelle. En faveur de cette conception plaident la production augmentée des interférons (KOMAROF 2000) (KAHN 2000) et de certaines cytokines (KAVELAARS et coll. 2000), avec une résistance de la réponse immunitaire à l'influence régulatrice du système nerveux et des

glandes endocrines (KAVELAARS et coll. 2000). Plaident également l'effet favorable possible dans la fatigue chronique des corticoïdes et des immunoglobulines intraveineuses.

VEYSSIER-BELOT (2002) a rapporté les diverses étapes de cette réponse immunitaire prolongée, qui ont été bien définies par KOMAROFF (2000) et l'équipe de DE MERLEIR (2000). La sécrétion chronique des interférons, surtout **l'interféron γ** aboutit à l'activation permanente **d'une ARNase chargé de cliver l'ARN d'un virus**, sans qu'on sache si ce virus persiste encore ou s'il a disparu. La conception actuelle du mécanisme du SFC est présentée sur la figure 87.

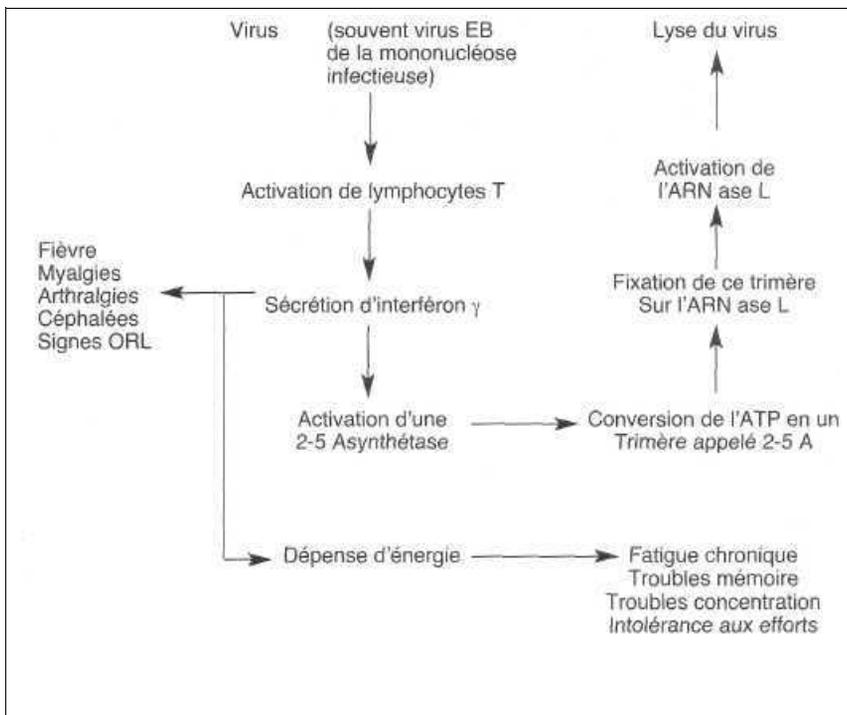
De nombreuses anomalies ont été décrites dans le SFC (ÉVENGARD et coll. 1999) (STREETEN 1998) :

- * Une hypotension orthostatique.
- * Une baisse du taux des *b* endorphines.
- * Une baisse de la sécrétion du cortisol.
- * Une élévation du taux de sérotonine cérébral.
- * Une baisse du débit sanguin dans certains régions du cortex cérébral

et dans le tronc cérébral (COSTA et coll. 1995) (TIRELLI et coll. 1998).

Ces diverses anomalies peuvent participer au maintien de l'asthénie, mais à mon avis elles ne constituent pas la cause première des troubles, mais sont plutôt **les conséquences de la perte d'énergie** utilisée pour entretenir la réponse immunitaire prolongée.

Figure 87 - **PATHOGÈNE DU SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE**



Si cette théorie est correcte, il faudrait alors savoir si l'emballage de la réponse immunitaire est lié à une **stimulation chronique**, due à la persistance dans l'organisme du germe causal ou de certains de ses antigènes, ou à un **dérèglement de la réponse immunitaire**, induit initialement par le germe, mais qui perdure après la disparition de celui-ci.

Comment traiter un SFC ?

Le régime alimentaire ancestral ne prétend pas éradiquer un virus ou renverser une réponse immunitaire emballée. Il avait donc peu de chances d'agir sur le SFC. C'est bien ce que j'ai observé. **Le changement nutritionnel n'a obtenu aucun bénéfice net chez les 13 patients** atteints de SFC qui l'ont essayé.

Comme on l'a vu plus haut, **les divers traitements classiques sont eux aussi impuissants.**

Pour sortir de cette situation, il faudra d'abord **identifier le processus responsable du SFC :**

- * Persistance d'un virus ?
- * Dérèglement de la réponse immunitaire ?

Dans la première éventualité, il faudra disposer de **médicaments anti viraux**, capables de tuer un virus ou de limiter fortement sa population, sans tuer les cellules de l'hôte. Peut-être les multiples travaux consacrés à la lutte contre le virus VIH débloqueront cette situation, en mettant au point de tels médicaments.

Dans la seconde situation, que je crois plus probable, il faudra parvenir à bloquer une des étapes définies sur la figure 87. Peut-être **inhiber la production permanente d'interféron γ** . Les techniques de biologie moléculaire doivent pouvoir fabriquer des structures inhibitrices, comme on l'a fait pour neutraliser le TNF- α .

SYNTHÈSE DE LA THÉORIE ET DES RÉSULTATS

« Les progrès de la science rencontrent quatre adversaires : l'ignorance, les dogmes, la magie, l'argent. »

Professeur Jean BERNARD.

Personnellement j'ajouterai à cette liste l'orgueil et le goût du pouvoir.

« L'étude contre placebo est inacceptable en cabinet médical pour des raisons éthiques. Colliger des milliers d'observations cliniques et de résultats thérapeutiques a un caractère décisionnel tout aussi fort. »

Professeur Michel MASSOL.

A. CONCEPTION D'ENSEMBLE DE LA THEORIE

La théorie globale est représentée sur la figure 88, où l'on retrouve les principales données exposées dans les chapitres précédents :

- * Le rôle causal de l'alimentation moderne.
- * Le rôle déclenchant fréquent du stress.
- * La place centrale de l'intestin grêle qui est un organe clef, intervenant par sa flore bactérienne, sa muqueuse, ses enzymes et ses mucus.
- * Le flux de déchets bactériens et alimentaires à travers la paroi intestinale trop perméable.
- * La pathologie auto-immune induite par les peptides antigéniques et les protéines superantigènes.
- * La pathologie d'encrassement induite par les déchets ayant d'autres structures.
- * La pathologie d'élimination liée au transport des molécules à expulser à travers les différents émonctoires.
- * La participation de gènes de susceptibilité qui concourent avec les facteurs venus de l'environnement au développement des diverses maladies.

La figure 88 montre bien que **l'alimentation moderne est au départ de la longue chaîne d'événements** qui vont aboutir à la constitution de telle ou telle maladie. Il n'est donc pas surprenant qu'un **changement nutritionnel bien conçu puisse améliorer ou guérir de nombreux patients**. Auto-

* Les infections bactériennes et virales, encore que dans ce secteur le propos doive être nuancé. Certes le régime hypotoxique n'a pas d'effet direct sur une infection déclarée. Mais en association avec d'autres mesures (minéraux, oligoéléments, vitamines, ferments lactiques, mode de vie sain), il agit sur le terrain et augmente la résistance de l'organisme. Les effets bénéfiques de la diététique sont probablement induits, d'abord par le décrassage des cellules chargées des défenses immunologiques et non immunologiques du corps humain, ensuite par l'augmentation des réserves d'énergie, celle-ci n'étant plus dépensée dans les processus d'élimination de déchets. Les viroses se raréfient nettement.

* Enfin diverses affections, qui vont faire l'objet de la seconde partie de ce chapitre.

B. LES MALADIES QUI RÉSISTENT AU RÉGIME HYPOTOXIQUE

J'ai recensé **24 maladies rebelles à ma méthode**, dont la liste est détaillée sur le tableau XXXIV. Certaines ont déjà été mentionnées dans les pages précédentes de ce livre.

Quand je parle d'**échec probable**, c'est que le nombre de patients testés est trop petit pour autoriser une conclusion définitive. L'exception est constituée par les **amyloses**, que je n'ai jamais traitées, mais qui me semblent hors de portée. En effet, les amyloses correspondent à des agglomérats de protéines insolubles, réunies en structures qui paraissent incassables. Il y a donc peu d'espoir de les faire disparaître, à moins que certains leucocytes soient capables de transporter ces amas protéiniques hors de l'organisme.

Quand je parle d'échec, je me place uniquement sur le **plan curatif**. Car je suis persuadé que le régime originel reste remarquablement efficace sur le **plan préventif**, dans la grande majorité de ces 24 affections.

Dans le cadre des **échecs certains**, il est intéressant de discuter les **causes de la résistance** :

1) **La narcolepsie, le diabète sucré de type 1 et l'anémie de Biermer** sont des états auto-immuns dont les signes cliniques apparaissent lorsque certaines cellules ont été détruites :

* Neurones produisant les hypocrétines, dans la narcolepsie.

* Cellules *b* des îlots de Langerhans pancréatiques, produisant l'insuline, dans le diabète sucré de type 1.

* Cellules de la muqueuse gastrique produisant l'acide chlorhydrique dans l'anémie de Biermer.

Aucune thérapeutique ne peut ressusciter ces cellules.

2) **La thyroïdite de Hashimoto** se signale quelquefois par un goitre plus ou moins douloureux, avant de provoquer en quelques semaines la destruction des cellules thyroïdiennes. Le changement nutritionnel, pour être utile, devrait être effectué dès le début. Malheureusement, les patients consultent presque toujours à un stade trop tardif.

3) **Le purpura thrombocytopénique idiopathique** est à mon avis une maladie auto-immune vraie, alors que la grande majorité des états dits auto-immuns sont en fait xénoimmuns, déclenchés par des peptides bactériens ou

Tableau XXXIV - **MALADIES REBELLES
AU RÉGIME HYPOTOXIQUE**

ÉCHECS CERTAINS

Narcolepsie
 Diabète sucré de type 1
 Anémie de Biermer
 Thyroïdite de Hashimoto *
 Purpura thrombocytopénique idiopathique
 Pelade
 Vitiligo
 Rectocolite ulcéro-hémorragique
 Gammopathie monoclonale
 Leucémie lymphoïde chronique
 Tumeurs bénignes
 Syndrome de fatigue chronique
 Eczéma de contact
 Sarcoïdose
 Sensibilité chimique multiple

ÉCHECS PROBABLES

Amyloses
 Arthrite chronique juvénile oligoarticulaire
 Myasthénie
 Mélanome
 Sarcomes
 Maladie de Churg Strauss
 Maladie de Vaquez
 Thrombocytémie
 Syndromes myélodysplasiques

* Peut obéir au régime hypotoxique, quand celui-ci est pratiqué au stade de début, ce qui est rare.

alimentaires. La diététique peut renverser la xénoimmunité, mais non l'auto-immunité.

4) **Le vitiligo et la pelade** ont été soupçonnés d'avoir un mécanisme auto-immun. L'échec de ma méthode suggère une auto-immunité vraie ou une pathogénie sans rapport avec l'immunité. Elle écarte une xénoimmunité.

5) **La rectocolite ulcérohémorragique** relève à mon sens de l'atrophie des cellules à mucus de la paroi colique. Ce processus est irréversible.

6) **Les gammopathies monoclonales** se traduisent par la présence dans le sang de fortes quantités d'un unique anticorps, ce qui indique la prolifération d'un clone de lymphocytes. Ce clone paraît indifférent au régime ancestral.

7) **La leucémie lymphoïde chronique** n'est pas un vrai cancer. Il ne s'agit pas d'une prolifération incontrôlée de lymphocytes, mais de la persistance de lymphocytes qui ne meurent plus, avec un dérèglement de l'apoptose. La diététique, parfois active contre les cancers, n'a pas d'impact dans ce domaine différent.

8) **Les tumeurs bénignes** résistent à ma méthode, à l'inverse des tumeurs malignes qui en bénéficient assez souvent. J'ignore la raison de ce phénomène.

9) **Le syndrome de fatigue chronique** est probablement lié à une réponse immunitaire dérégulée à la suite d'une virose. Ce mécanisme est indépendant du mode d'alimentation.

10) **L'eczéma de contact** est la conséquence d'une réponse immunitaire dirigée contre certaines substances ayant pénétré dans la peau. Il est évidemment indépendant du choix nutritionnel.

11) **La sarcoïdose** paraît essentiellement due à des entrées exagérées de silice par voie pulmonaire. Rétablir la normalité de la muqueuse et du contenu de l'intestin grêle ne la modifie guère.

12) **La sensibilité chimique multiple** s'explique, à mon avis, par une porosité accrue de la muqueuse nasosinusienne. La nutrithérapie n'a aucun effet direct à ce niveau.

C. LES MALADIES QUI OBÉISSENT SOUVENT AU RÉGIME HYPOTOXIQUE

Elles sont au nombre de 91. L'ensemble des résultats est présenté sur les tableaux XXXV, XXXVI, XXXVII et XXXVIII.

1. Les succès

Les succès, lorsqu'ils sont obtenus, sont généralement très francs. Il s'agit, soit d'améliorations au moins égales à 90 %, soit de rémissions complètes. Il faut parler de rémissions et non de guérisons, car l'abandon de la diététique est en règle générale suivie d'une rechute après quelques semaines ou quelques mois.

Pour les maladies où j'ai pu rassembler plus de 15 sujets, la fréquente efficacité du régime paraît indubitable. C'est le cas pour la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, la pseudopolyarthrite rhizomélique, les rhumatismes inflammatoires non étiquetés, le syndrome de Gougerot-Sjögren, le lupus érythémateux disséminé, la sclérose en plaques, la fibromyalgie, les tendinites, l'arthrose, l'ostéoporose, les migraines, les céphalées de tension, l'autisme, la dépression nerveuse endogène, le diabète sucré de type 2, l'hypoglycémie, l'hypercholestérolémie, la spasmophilie, le surpoids, l'angor, la dyspepsie, l'arthrose, les céphalées, la colite, la maladie de Crohn, la gastrite, le reflux gastro-œsophagien, l'acné, l'eczéma constitutionnel, l'urticaire, le psoriasis, la bronchite chronique, le rhume des foins, l'asthme et les infections ORL à répétition de l'enfant, la sinusite chronique, le rhume des foins, la rhinite chronique, la conjonctivite allergique et l'œdème de Quincke.

Tableau XXXV - RÉSULTATS DU RÉGIME DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES

Maladies	Nombre de malades	Rémissions complètes	Améliorations nettes	Améliorations à 50 %	Échecs	Proportions de succès
Polyarthrite rhumatoïde	297	127	100	18	52	82 % *
Spondylartrite ankylosante	122	76	40		6	95 % *
Rhumatisme psoriasique	39	15	10	11	3	92 % *
Pseudo polyarthrite rhizomélique	17	12	4		1	94 %
Maladie de Still	8	5		1	2	
ACJ polyarticulaire	4		2		2	
ACJ oligoarticulaire	1				1	
Rhumatisme palindromique	4	3			1	
Rhumatisme inflammatoire X	15	12		2	1	93 % *
Gougerot-Sjögren	86	15		48	12	86 % *
Lupus érythémateux disséminé	20	10	6	3	1	95 % *
Sclérodémie	14		14			100 %
Dermatomyosite	3		3			
Polymyosite	3		2		1	
Connectivite mixte	3		2		1	
Lupus cutané	5			3	1	
Fasciite de Shulman	1	1	1			
Polychondrite chronique atrophiante	1					
Maladie de Basedow	9					
Thyroïdite de Hashimoto	8					
Sclérose en plaques	46	13	20		6	
Maladie coélaque	2				1	
Maladie de Lapeyronie	5					
Purpura thrombocytop. idiop.	5					
Hépatite auto-immune	7		1			
Cirrhose biliaire primitive	6					
Cholangite sclérosante primitive	2					
Pemphigus	2					
Néphropathie à IgA	8					
Uvécite antérieure aiguë	14	10			2	86 %
Guillain-Barré	1					
Neuropathie périphérique	9					
Granulomatose de Wegener	2			3	2	
Périartérite noueuse	1					
Addison auto-immune	1	1				

* Chiffre englobant les améliorations à 50 %.

Tableau XXXVI - RÉSULTATS DU RÉGIME DANS LES MALADIES D'ENCRASSAGE

Maladies	Nombre de malades	Rémissions complètes	Améliorations nettes	Améliorations à 50 %	Échecs	Proportions de succès
Fibromyalgie	80	58	10	4	8	90% *
Tendinites	17	13	2		2	88%
Arthrose	118	47	52	12	7	94% *
Ostéoporose	20		Blocage de l'évolution 70 fois sur 100			70%
Goutte	6	5	4	1		
Chondrocalcinose	8	4				
Migraines	57	41	12		4	93%
Céphalées de tension	15	11	3		1	93%
Autisme						
Depression nerveuse endogène	30	25	5			100%
Maladie d'Alzheimer			Effet préventif remarquable			
Maladie de Parkinson	11	1	7	3 •	1	91% *
Dystonie	1					
Diabète sucré de type 2	25	20		5		100% *
Hypoglycémie	16	13		1	2	87% *
Hypercholestérolémie	70		Abaissement de 35 % du taux de cholestérol			98%
Spasmophilie	52	46	2	1	3	94% *
Surpoids	100	30	21	21	28	72% *
Angor	15	14		1		100% *
Infarctus du myocarde (en prév.)	1200		5 infarctus - Nombre attendu 28			
Artrite membres inférieurs	3	3				
Aplasia médullaire	3	1			2	
Dyspepsie	63	62		1		100% *
Lithiase biliaire			Effet préventif remarquable			
Glaucome	6	3	3			
Fibrose pulmonaire idiopathique	3		1	1 •	1	
Fatigue inexplicable	10	5		3	2	80% *
Cancers (en prévention)			3 cancers - Nombre attendu 30			
Leucémies et Cancers (en curatif)						

* Chiffre englobant les améliorations à 50 %.

• Stabilisation

Tableau XXXVII - RÉSULTATS DU RÉGIME DANS LES MALADIES D'ÉLIMINATION

Maladies	Nombre de malades	Rémissions complètes	Améliorations à 90 %	Améliorations à 50 %	Échecs	Proportions de succès
Colite	237	233			4	98%
Colites microscopiques	5	4			1	
Rectocolite ulcéro-hémorragique	8			3	5	99%*
Maladie de Crohn	72	62	2	7	1	100%*
Gastrite	19	18		1		69%
Reflux gastro-œsophagien	16	6	5		5	100%
Acné	42	40	2			93%
Eczéma constitutionnel	43	36	4		3	100%
Urticaire	34	29	5			
Vascularite urticarienne	4	2			2	
Psoriasis	72	45	7	8	12	83%*
Prurit	8	7	1			
Bronchite chronique	42	39		3		100%*
Asthme	85	80		3	2	98%*
Infections ORL récidivantes	100	80		8	20	80%
Sinusite chronique	50	38			4	92%*
Rhume des foins	75	71		2	2	97%*
Rhinite chronique	63	58		3	2	97%
Conjonctivite allergique	30	26	1	2	1	97%*
Œdème de Quincke	27	22	2	2	1	96%*
Polypes nasosinusiens	6	6				
Aphthose	14	10	4	1		100%*
Histiocytose langerhansienne	3	3				
Mastocytose cutanée	2	2				

* Chiffre englobant les améliorations à 50 %.

Tableau XXXIII - RÉSULTATS DU RÉGIME DANS LES MALADIES COMPLEXES

Maladies	Nombre de malades	Rémissions complètes	Améliorations à 90 %	Améliorations à 50 %	Échecs	Proportions de succès
Maladie de Behçet	12	6	5	1		100%
SAPHO	5	3	2			

* Chiffre englobant les améliorations à 50 %

Pour les autres maladies où peu de personnes ont été testées, il semble justifié a priori d'être plus réservé et d'attendre de disposer d'un nombre plus grand de patients et d'un recul plus important avant de prendre une position définitive. Cependant, aucun médicament n'est parvenu jusqu'à présent à mettre en rémission complète prolongée une sclérodémie, une cirrhose biliaire primitive, un Addison auto-immun, une colite microscopique ou un Behçet. Dans ces conditions, même un succès isolé devient important. **Le bilan du régime hypotoxique est donc très encourageant.**

Le changement nutritionnel donne plus souvent de bons résultats dans les pathologies d'encrassement (en moyenne 92 %) et d'élimination (en moyenne 98 %) que dans la pathologie auto-immune (en moyenne 85 %). Dans le premier cas, la réduction forte de la quantité de déchets a presque toujours un impact favorable. Dans le second cas, la forte réduction des peptides antigéniques peut ne pas suffire, car une petite quantité de peptides suffit parfois à entretenir une immunisation.

Enfin **les pourcentages de succès sont toujours plus faibles chez les enfants** que chez les adultes, pour une même maladie. Il semble qu'un début précoce des troubles confère une gravité plus grande et une capacité plus fréquente à résister au changement nutritionnel.

2. Les échecs

Observés dans 0 à 30 % des cas selon les maladies, ils sont tout aussi nets que les succès. Cette séparation claire entre répondeurs et non répondeurs avait déjà été soulignée par DARLINGTON et coll. (1986) dans le cadre de la PR.

L'inefficacité du régime ancestral chez une minorité de sujets n'est pas surprenante. **Aucune thérapeutique n'obtient 100 % de réussite.** Ceci parce que **de nombreux paramètres interviennent, qui sont variables d'un individu à un autre.** Prenons par exemple une infection bactérienne touchant de nombreuses personnes dans une population et que l'on traite par un antibiotique en principe capable de tuer cette bactérie. On trouvera toujours un petit nombre de patients pour lesquels l'antibiotique sera inactif. Les raisons possibles sont multiples : mutation de la bactérie, modifications anatomiques créant des gîtes où se réfugie le germe, déficit immunitaire chez l'hôte, etc.

La diététique, comme tout autre traitement, s'avère inefficace chez une minorité de gens. Ces échecs sont irritants, car **ils ne sont pas prévisibles.** Ni les signes cliniques, ni les examens complémentaires, ni la sévérité plus ou moins grande de l'affection n'autorisent à porter un pronostic. Les patients qui bénéficient de la diététique ne semblent pas différents de ceux qui n'en tirent pas profit. J'ai seulement constaté un fait dans la PR : les ratés sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes, avec 50 % contre 14 %.

Ces échecs n'ont pas d'explication évidente et l'on peut seulement formuler des hypothèses. Les principales ont été rassemblées sur le tableau XXXIX et méritent d'être discutées :

Tableau XXXIX - **CAUSES DES ÉCHECS DU RÉGIME HYPOTOXIQUE**
Vérifier toujours d'abord que le régime a été bien suivi

- 1) HYPOCHLORHYDRIE GASTRIQUE.
Elixir Grez chlorhydropepsique
- 2) MOLÉCULES DANGEREUSES DANS COLON DROIT.
Lavements Kousmine
- 3) DÉFICIT DES ENZYMES PANCRÉATIQUES.
Créon, Pancreal Kouchner
- 4) RÉGIME TROP COURT.
Prolongation du régime
- 5) ALIMENT DANGEREUX NON SUPPRIMÉ.
Recherche et exclusion de cet aliment
- 6) PERSISTANCE D'UNE HYPERPERMÉABILITÉ DU GRÊLE.
Glutamine
Alimentation parentérale ou élémentaire
Ferments lactiques
L Base
- 7) CANDIDOSE CHRONIQUE.
Traitement de la candidose
- 8) FOYER INFECTIEUX PERSISTANT (Infection dentaire, DDB).
Antibiothérapie
- 9) PERSISTANCE DU STRESS.
Éviter les agressions ou mieux les supporter
- 10) DÉSÉQUILIBRE HORMONAL (Manque d'androgènes,
traitement substitutif par œstrogènes)
Donner des androgènes, supprimer les œstrogènes
- 11) TRAITEMENTS AGRESSIFS POUR LA MUQUEUSE DU GRÊLE
(Corticoides, AINS, Salicylés, Chimiothérapie, Radiothérapie).
Utiliser d'autres voies d'apport (injections, suppositoires) ou arrêter le traitement.

1) **Hypochlorhydrie gastrique**

La gastrite atrophique est fréquente dans certaines maladies comme la PR. La fonction majeure de l'estomac n'est pas à mon avis la digestion, mais la stérilisation des aliments ingérés. Un manque d'acide chlorhydrique **peut multiplier par 1000 ou par 10 000 le nombre des bactéries dans l'intestin grêle**, et par suite entraver l'efficacité du changement nutritionnel.

Dans cette situation, il pourrait être utile de faire boire une **potion contenant de l'acide chlorhydrique**. La seule à ma connaissance qui était commercialisée était l'élixir Grez chlorhydropepsique, qui a malheureusement été retiré de la vente. Il reste toujours possible de formuler une potion que fabriquera le pharmacien.

2) **Présence de molécules dangereuses dans le colon droit**

Le régime ancestral peut normaliser la paroi et le contenu du grêle, mais il est possible qu'il soit moins efficace au niveau du colon. Or certaines substances peuvent encore être absorbées au niveau du colon droit.

Si cette hypothèse se vérifiait, il serait logique de demander aux patients de réaliser des **lavements évacuateurs**, selon la technique recommandée par KOUSMINE (1987). Ceci afin d'éliminer tous les déchets nocifs pouvant persister au niveau du colon droit.

3) **Déficit des enzymes pancréatiques**

Les enzymes pancréatiques ont un rôle majeur dans la digestion intestinale, en dégradant de nombreux protides, lipides et glucides. Si ces enzymes sont déficitaires, en quantité ou en qualité, le nombre de macromolécules présentes dans le grêle peut augmenter considérablement. Il serait alors indiqué d'administrer par voie buccale des **enzymes pancréatiques d'origine animale**, par exemple Créon ou Pancréal Kouchner.

4) **Déficit en enzymes**

Chez certains sujets, dont le capital enzymatique est médiocre, où de nombreuses enzymes fonctionnent mal, la quantité de molécules nocives incassables est plus élevée. L'accumulation plus importante de ces structures augmente le risque de pathologies auto-immunes, encrassantes ou éliminatoires.

INDERST et coll. (1992), NEU et RANSBERGER (1995) proposent **l'administration par voie orale de mélanges d'enzymes**, les uns d'origine animale, les autres d'origine végétales. 12 à 20 % de ces enzymes franchissent en restant indemnes la barrière intestinale et peuvent suppléer à certains déficits des enzymes cellulaires humaines. Les auteurs font état de succès dans une proportion assez grande de scléroses en plaques, de polyarthrite rhumatoïdes, d'arthralgies et de cancers. Cette enzymothérapie est utilisée depuis plusieurs décennies en Allemagne, mais reste mal connue en France.

Les mécanismes d'action suggérés par les auteurs ne me convainquent pas. Je crois plutôt que ces enzymes vont casser des peptides et d'autres molécules exogènes qui résistaient aux enzymes de l'hôte, dans diverses régions de l'organisme.

5) **Régime trop court**

Chez certains individus, il faut certainement **plus d'un an** pour éliminer les déchets dangereux par les émonctoires. Soit parce que la quantité de molécules nocives accumulées est grande, soit parce que les capacités d'épuration sont plus faibles que chez d'autres humains.

Ce fut le cas chez une malade souffrant d'une PR fort douloureuse. Après avoir pratiqué de façon très correcte la diététique pendant un an, elle n'avait constaté aucune amélioration. Elle continua cependant à manger de la même manière et son entêtement fut récompensé. Au 2^e mois s'installa une rémission complète, qui se prolonge depuis 6 ans.

Chez un petit nombre de patients, j'ai constaté la persistance de symptômes d'épuration de déchets, plus de 5 ans et parfois plus de 10 ans après l'instauration du régime ancestral.

6) **Non suppression d'un aliment dangereux**

Si les substances les plus redoutables sont clairement les laits animaux et les céréales, d'autres aliments peuvent s'avérer toxiques chez une minorité de sujets. Quelquefois le malade s'en aperçoit lui même et vient signaler qu'il ne tolère pas la viande ou le riz par exemple. Quand le malade n'a rien remarqué, tout en conservant le régime hypotoxique **faire des essais d'exclusion pendant un mois** :

- * Premier mois : exclusion de la viande.
 - * Deuxième mois : exclusion du riz.
 - * Troisième mois : exclusion des fruits secs.
- etc.

7) **Persistance d'une souffrance des entérocytes**

Malgré la mise en œuvre du régime de type originel, la muqueuse du grêle ne parvient pas à se reconstituer. Les entérocytes restent plus ou moins abîmés et les villosités ne retrouvent pas leur largeur normale. Dès lors **l'hyperperméabilité du grêle persiste**. Voici à mon avis la cause principale des échecs. S'il s'agit d'un dysfonctionnement des enzymes des entérocytes, la situation risque d'être irrémédiable. La seule ressource est alors le recours à **l'alimentation parentérale ou élémentaire** (chapitre 26).

On sait cependant que les entérocytes, comme toutes cellules devant se diviser rapidement, sont très avides de glutamine (DARMAUN 1993) (DE BLAAUW et coll. 1997). La glutamine ne représente que 6 % des acides aminés apportés par les protéines que nous consommons. Mais elle constitue 50 % des acides aminés utilisés par les entérocytes, dont elle forme le principal carburant.

Il pourrait donc être bénéfique de **supplémenter en glutamine** les patients non répondeurs à ma méthode. Pendant longtemps il a été impossible de conserver la glutamine. Mais depuis peu, des préparations riches en glutamine ont été mises au point. Je citerai Ultra Inflamm X et Ultra Clear Sustain fabriqués par le laboratoire Biodynamics : Rue J.-Plateau - 4 - B-84000 Ostende (Belgique) et les cinq variétés de Synergic Nutriments fabriqués par le laboratoire Althéus : 8, Rue Hermann Frenkel - 69007 Lyon. Tous les produits que je viens de citer sont de surcroît riches en minéraux, en vitamines, en antioxydants et en nutriments.

Enfin sachant qu'une flore intestinale normale exerce des effets positifs sur la vitalité des entérocytes, il peut être utile de prescrire des **probiotiques** (déjà mentionnés au chapitre 7), des prébiotiques ou des **substances nutritives de la flore dominante**, comme L Base commercialisé par le laboratoire pariNAT : 4 bis, Allée Charles-V - 94300 Vincennes.

Les entérocytes ont aussi un grand besoin en **vitamine F** pour se renouveler. Leur réserve en vitamine F n'excède pas 24 à 48 heures. Ceci suggère, en cas d'échec du régime, de **forcer sur les huiles de première pression à froid**.

8) **Candidose chronique**

Candida albicans est une levure saprophyte des muqueuses digestives. Il peut devenir dangereux quand il quitte sa forme habituelle arrondie pour

prendre une forme mycélienne, où il pousse des prolongements entre les entérocytes, pénétrant jusqu'aux vaisseaux sanguins et lymphatiques. *Candida albicans* **peut ainsi augmenter la perméabilité de la muqueuse intestinale.**

D'autre part, *Candida albicans* peut proliférer, ce qui **perturbe grandement la composition de la flore intestinale.** Je considère donc la candidose chronique comme une cause possible d'échec du régime hypotoxique.

Le **traitement de la candidose chronique** n'est pas facile et serait trop long à expliquer ici. Le lecteur désireux de s'instruire sur cette question peut se reporter à l'excellent ouvrage de BESSON (1994).

9) Foyer infectieux persistant

Une infection dentaire traînante ou une dilatation des bronches (DDB) peuvent s'avérer un obstacle à l'action du régime d'exclusion. En effet, le patient va avaler des germes issus de ces foyers en quantité non négligeable. **Ces germes vont modifier la flore intestinale,** favorisant l'apparition de bactéries plus ou moins pathogènes. La dégradation de ces bactéries par les défenses immunitaires du grêle va générer des macromolécules bactériennes (peptides, lipopolysaccharides) redoutables pour la santé de l'hôte.

La coexistence, beaucoup plus fréquente que ne le voudrait le hasard d'une PR et d'une DDB, n'est pas une coïncidence. À mon avis, la DDB favorise la survenue de la PR en déséquilibrant la flore intestinale, avec prolifération de *Proteus mirabilis*.

Il est donc important d'éradiquer, lorsque cela est possible, les **foyers infectieux** de l'organisme.

10) Exposition aux stress

Je ne crois pas qu'une agression soit capable de créer à elle seule une maladie. Mais il est clair qu'elle peut déclencher la poussée initiale ou les rechutes. L'interrogatoire bien mené des consultants met souvent ce fait en évidence. On retrouve par exemple un stress déclenchant dans 80 % des PR et 90 % des Basedow.

Je citerai, pour illustrer mes propos, une malade atteinte de PR et mise en rémission complète par mes soins pendant 5 ans. Elle subit alors cinq chocs successifs en quelques mois :

- * Déménagement avec changement de région.
- * Décès de sa mère.
- * Accident de voiture.
- * Dispute avec un membre de sa famille.
- * Décès de sa sœur.

Après la cinquième agression, la PR rechute pendant quelques mois. Avec le retour au calme, le régime d'exclusion a retrouvé toute son efficacité.

Il est donc possible que des pressions professionnelles, sentimentales, familiales, etc. soient une cause de résistance à la diététique. On peut conseiller aux patients de **modifier leur mode de vie** afin de diminuer leur exposition au stress. On peut leur suggérer de supporter les agressions avec **plus de calme et plus d'indifférence.** Toutes choses qui ne sont pas toujours faciles à appliquer en pratique.

11) Déséquilibre hormonal

Je parlerai encore ici de la PR, car c'est une affection où les hormones sexuelles ont révélé leur importance (chapitre 9) :

1) Chez les hommes touchés par ce rhumatisme inflammatoire, on observe souvent une **baisse du taux des androgènes**. Peut être est-ce la raison de la fréquente résistance à la diététique. Il serait intéressant de supplémenter en androgènes les patients déficitaires pour ces hormones.

2) Chez une faible minorité de femmes avec PR améliorée par le régime, la **prise d'oestrogènes** comme traitement substitutif de la ménopause peut relancer les douleurs articulaires. J'ai rencontré deux fois cette situation.

12) Traitement agressif pour la muqueuse du grêle

Certains médicaments, comme les **salicylés, les AINS, les corticoïdes et les antibiotiques**, attaquent la muqueuse du grêle, avec une intensité variable selon les individus. La **radiothérapie** et la **chimiothérapie**, largement employées dans les cancers, ont aussi des actions corrosives. Tous ces traitements peuvent léser les entérocytes et entretenir une hyperperméabilité de la paroi intestinale.

Les salicylés, les AINS et les corticoïdes ne contrarient guère en général les effets positifs du régime d'exclusion. Par contre les antibiotiques en cure prolongée, la radiothérapie abdominale et la chimiothérapie peuvent entraver l'action de ma méthode. Chez les non répondeurs, il serait intéressant :

* Soit **d'arrêter le traitement agressif**, lorsque cela est possible.

* Soit de donner le médicament, non plus par voie orale, mais par **injections** ou par **suppositoires**, afin de ménager la muqueuse intestinale.

13) Structure cérébrale particulière

Il me semble, même si je n'en suis pas certain, que les échecs sont plus nombreux chez les individus ayant certaines tendances psychiques : **introversion, anxiété permanente ou état dépressif**. Il serait sans doute utile de soumettre à un examen psychiatrique certains patients rebelles à la nutrithérapie.

Dans la **recherche des causes des échecs**, je n'en suis encore qu'au stade des conjectures. Je compte vérifier au cours des années qui viennent si certaines de ces pistes sont ou non fondées. La liste que j'ai établie n'est pas exhaustive et d'autres hypothèses viendront peut-être s'y ajouter.

Il serait certainement très instructif que des spécialistes de l'appareil digestif et des spécialistes de la biologie moléculaire étudient certains éléments au niveau de l'intestin grêle :

* pH du contenu intestinal.

* Analyse précise de la flore bactérienne.

* Examen de la muqueuse par endoscopie et biopsie.

* Mesure de la perméabilité de la muqueuse.

* Séquençage des gènes codant pour les enzymes digestives.

* Séquençage des gènes codant pour les mucines des entérocytes.

La comparaison de ces facteurs chez des réponders et des non réponders au régime fournirait d'utiles renseignements.

3. Les cas intermédiaires

Si les effets du régime sont habituellement bien tranchés, aussi bien dans un sens que dans l'autre, il existe **une minorité, inférieure à 10 %**, de patients qui répondent partiellement. Ils se disent améliorés cliniquement, entre 30 et 70 % selon leur estimation. Ils conservent des anomalies biologiques, montrant que leur maladie est toujours présente.

4. L'échappement au régime

Il s'agit de **sujets qui, après avoir été nettement améliorés ou mis en rémission par la diététique, rechutent plus ou moins gravement** au bout de quelques années, alors qu'ils appliquent correctement mes principes. Cette situation est rare et je l'ai observée seulement à trois reprises. Je résumerai ces trois cas et je proposerai des explications à ces évolutions inhabituelles.

Observation BER 1

M. M... est un adulte jeune, souffrant d'une **maladie de Berger** ancienne. Quand il est venu me consulter, la créatininémie, examen essentiel pour apprécier le fonctionnement du rein, se situait à 33 mg (taux normal : 7 à 13 mg). Sous régime alimentaire hypotoxique, la créatininémie est restée inchangée pendant quatre ans. Elle a alors fait un bond à 43 mg. Ce second palier a duré deux ans. Une nouvelle ascension a alors hissé la créatinine à 57 mg. L'évolution **vers l'insuffisance rénale terminale** est devenue inéluctable, avec pour horizon le rein artificiel ou la greffe rénale.

Explication possible

Dans la grande majorité des **néphropathies à IgA**, le changement nutritionnel bloque remarquablement la progression des lésions. Mais les patients que je suis avaient au départ des taux de créatinine bien inférieurs à 33 mg, plafonnant autour de 20 mg. Ceci montre que la plupart des glomérules rénaux étaient encore fonctionnels.

Chez M. M..., **le niveau de 33 mg indique une destruction de nombreux glomérules**, environ 50 %. Les glomérules restants sont obligés de doubler leur travail et sont donc chroniquement surmenés. Certains d'entre eux, peut-être fragilisés antérieurement par le processus xénoimmun peuvent « mourir » **d'épuisement**. Ceci augmente encore la tâche des glomérules survivants, générant de nouvelles destructions et un acheminement vers l'insuffisance rénale.

Observation PR 133

Mme E... est une jeune femme présentant une **polyarthrite rhumatoïde** de gravité moyenne. Sous régime originel, le rhumatisme inflammatoire est amélioré à 75 % et devient très modéré. Cet état satisfaisant dure pendant cinq ans. Survient alors une **poussée**, dominée par l'arthrite d'un coude, aboutissant à la **déformation** et à l'**ankylose** de cette articulation.

Explication possible

Au cours des mois précédant l'épisode aigu, Mme E... a subi un **stress** provoqué par la mort d'un être cher et a reçu trois cures **d'antibiotiques** pour des problèmes dentaires. Comme je l'ai déjà écrit à plusieurs reprises dans cet ouvrage, les stress et les antibiotiques peuvent générer ou aggraver une **hyperperméabilité intestinale**, avec passage d'une forte quantité de **peptides bactériens** qui relancent la PR. Aux dernières nouvelles, le rhumatisme paraît à nouveau calmé, mais l'ankylose du coude ne pourra être corrigée que par la chirurgie.

Observation PR 222

Mme M..., âgée de 61 ans, est parvenue grâce à la diététique à mettre en rémission ses deux maladies : une **PR** et une **colite**. Tout va bien pendant quatre ans. Elle part alors en vacances dans un Club Méditerranée en Afrique du Nord et consomme imprudemment une **eau polluée**. Il s'ensuit une gastro-entérite sévère, qui est traitée par sulfamides. Quand l'infection est jugulée, la PR reste éteinte, mais la colite resurgit et persiste, n'obéissant plus au régime ancestral.

Explication possible

La **bactérie** responsable de la gastro-entérite et/ou les **sulfamides** ont abîmé la muqueuse du grêle, entraînant des **lésions définitives**, non correctibles par le changement nutritionnel. Des macromolécules alimentaires et bactériennes pénètrent à nouveau dans l'organisme et doivent être éliminées à travers un **émonctoire**, qui est ici le colon, par des globules blancs. D'où le retour à la **colite**.

5. Les limites de la méthode

Le régime de type ancestral peut souvent éteindre une maladie, mais il est incapable de faire disparaître certaines lésions irréversibles. J'en donnerai quelques exemples :

* Dans la PR, les arthrites peuvent cesser, mais les déformations des mains et des pieds persistent.

* La bronchite chronique est curable, mais non la dilatation des bronches.

* Les crises d'asthme sont curables, mais non l'emphysème provenant de la dilatation des alvéoles pulmonaires.

Et de même, si une alimentation bien choisie est certainement capable de prévenir bien des cancers, il est probablement inutile de la commencer au stade des métastases généralisées.

Il est donc indiqué d'entamer le changement nutritionnel le plus tôt possible, dès le début d'une affection, sans attendre que celle-ci ait entraîné des dégâts irrémédiables.

6. Transposition aux animaux

Deux vétérinaires, BLOSTIN et SAUVAN (1999), frappés par l'efficacité de mes conseils diététiques chez l'homme, ont eu l'excellente idée d'appliquer

un régime analogue chez le chien. Ils ont pu définir l'alimentation consommée par les premiers chiens issus des loups domestiqués en Mésopotamie. Il y a environ 10 000 ans. Ils ont constaté que **ce régime ancestral guérissait 90 % des chiens atteints de syndrome kérato-séborrhéique (maladie de peau) ou d'arthrose**, sans qu'il soit besoin de médicaments. Dans d'autres affections, leur impression est favorable, mais le recul est insuffisant.

7. Authenticité des résultats

Il est totalement impossible d'attribuer les remarquables succès obtenus par la diététique à des rémissions spontanées ou à un effet placebo. En effet :

- * L'action favorable est observée dans de nombreuses maladies considérées classiquement comme incurables.

- * La proportion des succès est très élevée.

- * Le bénéfice enregistré est très important, avec amélioration à 90 % ou rémission complète.

- * Ce bénéfice est durable, avec un recul de plusieurs années (15 ans pour le malade le plus ancien).

- * Les effets positifs du régime ne se font pas sentir aussitôt après la consultation du médecin, mais quelques semaines plus tard ou quelques mois plus tard.

- * L'abandon de la diététique est suivie après un délai variable d'une rechute.

Dans cet ouvrage, les résultats présentés découlent de **l'observation directe** des effets du régime alimentaire ancestral sur des échantillons de sujets atteints d'une même maladie. À notre époque, cette méthode de travail est dénigrée. Lorsqu'on veut apprécier la valeur d'un traitement pour une maladie, on considère que les seules enquêtes valables sont celles qui sont « **randomisées et contrôlées** » (BOISSEL 2000). Les patients sont répartis par tirage au sort en deux lots. Ceux du premier lot reçoivent le **traitement** et ceux du second lot un placebo, sans qu'aucun sache ce qui lui a été donné (**simple aveugle**). Quant aux médecins, ils classent les résultats obtenus en **succès** ou en **échecs**, avec éventuellement des intermédiaires, sans savoir qui a été traité et qui ne l'a pas été (**double aveugle**).

Les avantages théoriques de cette méthode sont de deux ordres :

1) **Mesurer l'effet placebo**, c'est-à-dire la proportion d'individus améliorés sans avoir reçu le médicament probablement par une réponse psychosomatique favorable, induite par les propos du médecin. Si le traitement est efficace, il doit améliorer une proportion de sujets nettement plus élevée que le placebo.

2) **Éliminer la tendance du médecin**, à la fois juge et partie, à **surestimer l'action positive** du médicament testé.

Je n'ai pourtant jamais pratiqué d'enquête en double aveugle, et ceci pour plusieurs raisons :

1) **Sur le plan de l'éthique**, je ne me reconnais pas le droit de prescrire à un patient, qui a parfois parcouru des centaines de kilomètres pour venir me voir, un faux régime alimentaire, alors que je sais que ma méthode a de fortes chances de le tirer d'affaire. Je ne me reconnais pas le droit de

laisser des lésions s'aggraver ou des douleurs perdurer pendant un an par exemple, pour la seule satisfaction de disposer d'une série témoin. MASSOL (2000) a la même opinion que moi dans ce domaine.

Ce manquement à l'éthique a d'ailleurs indisposé d'autres auteurs. ROTHMAN (1996) et ENSERINK (2000) proposent d'abandonner la comparaison avec un placebo et de **comparer un traitement nouveau** à expérimenter **avec le meilleur traitement ancien** de la maladie.

2) Si une étude en double aveugle est probablement utile pour estimer les effets d'un traitement, lorsque ceux-ci sont partiels et très inconstants, elle me semble sans aucun intérêt dans le cas du régime alimentaire ancestral. Lorsque celui-ci obtient des succès nets, 80 fois sur 100 dans la PR, 98 fois sur 100 dans l'asthme, 98 fois sur 100 dans la colite, comparé à l'incapacité des médications classiques à guérir même un faible pourcentage de ces sujets, on peut dire, pour reprendre une expression populaire, **qu'il n'y a pas photographie**.

3) **La réalité de l'effet placebo**, affirmée en 1955 par BEECHER et admise par la plupart des médecins, **est pourtant fort contestable**. Elle est le corollaire de la place importante accordée aux pathologies psychosomatiques. Cette conception est une grande partie erronée, comme je l'expliquerai au dernier chapitre de cet ouvrage. HROBJARTSSON et GOTZCHE (cités par BAILER 2001) ont effectué une revue de la littérature, rassemblant environ 7 500 patients dans 40 cadres cliniques différents et ne constatent aucun effet significatif des placebos. Pour ma part, après une longue carrière, j'attends encore de rencontrer un patient souffrant d'une maladie grave nettement amélioré ou guéri par un faux traitement.

4) **La suspicion à l'égard de l'interprétation des résultats par les expérimentateurs ne me paraît guère plus fondée**. Les chercheurs, dans leur grande majorité, sont honnêtes et capables de discerner les succès des échecs. Pourquoi mentiraient-ils en proclamant l'efficacité d'un traitement sachant que leurs conclusions seront **immanquablement vérifiées** par d'autres équipes.

5) BENSON et HARTZ (2000), CONCATO et coll. (2000) et IONADIS et coll. (2001) ont examiné respectivement 136,99 et 408 publications, parues dans des journaux médicaux majeurs. Ils ne relèvent **aucune différence statistiquement significative**, dans la grande majorité des cas, entre les résultats des enquêtes en double aveugle et ceux basés sur les observations directes.

Les améliorations nettes et les rémissions rapportées dans cet ouvrage sont authentiques et de nombreuses lettres de malades viennent en témoigner. Ces succès fréquents et évidents s'expliquent logiquement par les mécanismes que j'ai largement développés lors des chapitres précédents.

PRATIQUE DU RÉGIME ALIMENTAIRE

« Conscience et responsabilité doivent devenir les deux mots d'ordre en ce qui concerne notre santé. »

Docteur Philippe Gaston BESSON.

« Il n'y a que l'intelligence pour nous permettre de réparer les erreurs de l'intelligence. »

Guy-Claude BURGER.

A. CONDUITE DU REGIME ALIMENTAIRE

1. Proportion de sujets appliquant les prescriptions

Lorsqu'on propose la diététique comme traitement d'une maladie à **100 personnes** qui n'en ont jamais entendu parler, 60 ne sont pas intéressées, soit parce qu'elles ne se sentent pas capables de modifier leurs habitudes alimentaires, soit parce qu'elles croient davantage aux médicaments. Les 40 autres essayent la méthode, mais 20 abandonnent, le plus souvent assez rapidement, et **au bout d'un an seules 20 personnes ont maintenu le changement nutritionnel.**

Lorsque des malades viennent me consulter, désireux d'appliquer mes conseils thérapeutiques, on pourrait s'attendre à une forte motivation chez des gens souffrant d'affections pénibles, rebelles aux divers traitements déjà tentés. Cependant 50 % renoncent, les uns au bout de quelques jours, les autres au bout de quelques semaines. **Seuls persistent 50 % des volontaires initiaux.**

Les raisons de ces abandons ont été recensées par RIVALS-JONQUET (1992). Elles sont diverses :

- * Impression d'inefficacité du régime (rare).
- * Affolement devant un amaigrissement de quelques kilos, normal en début de cure.
- * Crainte de manquer de calcium, bien que ce risque soit illusoire comme nous le verrons plus loin.
- * Pression de l'entourage : famille, amis, médecin qui décrètent que ce mode nutritionnel est inutile ou dangereux.
- * Motif religieux : une malade atteint de PR et en rémission après un

an a préféré reprendre du pain et rechuter, car elle considérait le pain comme un aliment sacré.

Mais les deux causes majeures et souvent réunies du renoncement sont :

- * **Une compréhension insuffisante des motifs du traitement.**
- * **Une incapacité à s'adapter aux contraintes de la diététique.**

Si bien que finalement le régime hypotoxique n'est suivi que par une minorité d'individus, remarquables par leur **intelligence**, ou à défaut leur **confiance**, et par leur **volonté**.

2. Manière de suivre le régime

La plupart des sujets qui adoptent durablement le régime ancestral le pratiquent **de façon correcte**, soit parfaitement, soit avec de rares entorses. Non seulement chez eux, mais aussi au restaurant et chez leurs amis qui ont été avisés de ne leur servir ni blé, ni maïs, ni laitages.

Quelques personnes font des écarts trop graves et trop fréquents. Certaines obtiennent cependant quelques effets favorables. Mais en général, **le changement nutritionnel n'est vraiment efficace que lorsqu'il est appliqué valablement**. Quand la diététique est suivie à 90 %, le bénéfice n'est pas de 90 %, mais en moyenne de 50 % par rapport au maximum possible.

Pour aider mes malades à éviter les erreurs, je leur remets une **liste de menus** pour une période de 25 jours, accompagnée de **conseils** pour préparer un maximum d'aliments crus¹. D'autre part, **trois Uvres de recettes** compatibles avec ma méthode nutritionnelle ont été publiés :

* « **L'alimentation crue en 400 recettes** » (1999), rédigé par mon ami, le Docteur **Christian PAUTHE**, en collaboration avec le cuisinier **Jean-Marie OZANNE**, édité par François-Xavier DE GUIBERT. En plus des nombreux plats proposés, un plaidoyer pour le cru, d'un excellent niveau scientifique est présenté. Je rappelle que, si les produits crus constituent l'idéal pour la santé, j'autorise la cuisson au-dessous de 110 °C.

* « **La 3^e cuisine** » (2001), sous la plume de **Colette LESURE**, une de mes anciennes malades guérie d'une polyarthrite rhumatoïde, édité par François-Xavier DE GUIBERT. On y trouve 110 recettes, souvent fort intéressantes sur le plan gastronomique, avec une majorité de produits cuits. Une seconde édition, enrichie de plusieurs dizaines de préparations, est en presse.

* « **Sans gluten naturellement** » (2002), écrit par **Valérie CUPILLARD**, auteur de plusieurs livres culinaires, aux éditions La Plage. Viandes et poissons ne font pas partie des recettes proposées, qui utilisent le riz, le sarrasin, le quinoa, le soja, la pomme de terre et divers fruits secs. Les résultats obtenus paraissent savoureux et les interdits de ma méthode sont bien respectés, à l'exception de certaines cuissons trop fortes.

3. Prix de revient du régime

RIVALS-JONQUET (1992) a interrogé sur ce point 35 malades atteints de PR. **Ils ne trouvent pas ce régime particulièrement onéreux :**

1. Cf. annexe page 605.

* La matière première est un peu plus chère, car on demande aux patients d'acheter des produits de bonne qualité, en particulier viandes et poissons, voire biologiques.

* Les dépenses de gaz et d'électricité sont diminuées, car beaucoup d'aliments sont consommés crus ou après une cuisson peu poussée.

4. Facilité à suivre le régime

Elle varie considérablement selon les individus. Certains appliquent les directives, tout en regrettant le pain, le fromage ou les plats mijotés. Mais **la plupart des volontaires s'adaptent remarquablement**. Ils apprécient de plus en plus le goût des produits crus. Ils font très bien la liaison entre la diététique et l'amélioration de leur santé, d'autant plus que, chez certains d'entre eux, chaque entorse importante est sanctionnée par un petit réveil des signes pathologiques. Il n'y a donc aucun problème dans la grande majorité des cas.

5. Les délais à respecter

Lorsque le changement nutritionnel a des effets positifs, ceux-ci se font sentir dès les trois premiers mois chez la plupart des sujets. Cependant l'action favorable peut être plus tardive. C'est pourquoi **je demande que les prescriptions soient appliquées au moins pendant un an et au mieux pendant deux ans**.

Certaines personnes, qui ne se sont pas découragées malgré un échec à un an, ont obtenu quelquefois un bénéfice inespéré. Je pense en particulier à une PR apparemment rebelle qui a été brutalement et intensément améliorée après 22 mois.

6. Nécessité du long terme

En cas de réussite, **le régime de type originel doit être continué toute la vie**. En effet, **les patients ne sont pas guéris, mais en rémission**. S'ils reprennent leurs habitudes antérieures sur le plan de la nourriture, une **rechute** survient tôt ou tard, le plus souvent après quelques semaines à quelques mois. Ceci constitue une nouvelle preuve, s'il en était besoin, de l'efficacité de la diététique.

Il semble que, lorsqu'un organe ou un tissu a été atteint par une pathologie auto-immune, d'encrassement ou d'élimination, **il persiste définitivement un point faible**, avec tendance à la récurrence du même mal. Heureusement les individus qui ont bien répondu au régime hypotoxique réagissent à nouveau favorablement à une nouvelle tentative par ce mode de traitement.

B. AUTRES PROBLÈMES LIÉS AU RÉGIME

1. Les médicaments

Beaucoup de malades prennent des médicaments, quand ils se présentent à la première consultation. Mon attitude varie selon les cas :

Dans l'immédiat, il y a deux possibilités :

* Ou bien les médicaments sont totalement inefficaces et je les supprime.

* Ou bien les médicaments induisent une amélioration partielle et je les maintiens, sachant que le régime ancestral demande un délai plus ou moins long pour agir.

Lorsque la diététique a provoqué un net bénéfice, je diminue progressivement, puis j'arrête les médicaments et j'observe l'évolution :

- * Si l'amélioration se poursuit, la diététique seule est maintenue. C'est le cas le plus fréquent.

- * Si la situation se détériore, je redonne les médicaments. Dans certains cas, il semble que le régime et les médicaments additionnent leurs effets positifs. Ceci est plus rare.

Certains médicaments sont plus redoutables que d'autres, parce qu'ils agressent la muqueuse intestinale. Ce sont des armes à double tranchant. Ainsi les **salicylés**, les **AINS** et les **corticoïdes** prescrits pour d'assez nombreuses affections et en particulier dans le traitement des rhumatismes inflammatoires :

- * Ils diminuent l'inflammation au niveau des articulations.

- * Mais ils augmentent la perméabilité de la muqueuse du grêle, favorisant le passage de déchets bactériens qui pérennisent la maladie.

Il convient, chaque fois que cela est possible, d'arrêter salicylés, AINS et corticoïdes. Si leur administration paraît nécessaire, préférer les injections intramusculaires ou les suppositoires à la voie buccale.

D'autres médicaments peuvent poser problème. Ce sont les **antibiotiques**, irremplaçables et salvateurs dans le traitement de certaines infections bactériennes, mais souvent prescrits à tort et à travers, dans les viroses et dans quelques autres situations. Par exemple l'acné où une antibiothérapie est parfois administrée pendant six mois, alors que le régime d'exclusion suffit à la guérir.

Or si l'on sait que les antibiotiques peuvent **perturber profondément la flore bactérienne intestinale** (BOYE 2000) il faut aussi les suspecter **d'altérer la vitalité des entérocytes**, soit par agression directe, soit par destruction de certaines bactéries saprophytes qui exerçaient une action favorable sur les entérocytes. Il convient donc de limiter les antibiotiques à leurs véritables indications.

Enfin la **radiothérapie**, lorsqu'elle est exercée au niveau de l'abdomen, et la **chimiothérapie** peuvent gravement **léser la muqueuse intestinale**. KEEFE et coll. (2000), grâce à des endoscopies et des biopsies, ont constaté que la chimiothérapie provoquait une atrophie des villosités, une ouverture des jonctions serrées entre entérocytes et une multiplication par 7 de l'apoptose pour les cellules des cryptes.

Je respecte les indications de la chimiothérapie dans le traitement des cancers, mais je sais que, par son effet destructeur au niveau de l'intestin, elle **s'oppose à l'action de mon régime**.

2. Les variations de poids

Le régime hypotoxique fait grossir 1 personne, maintient le poids chez 19 personnes et **fait maigrir 80 personnes**, sur un échantillon de 100 individus. La perte de poids est **lente et progressive**, en moyenne 1 kilo tous les 15 jours. Quand le tissu adipeux superflu a fortement diminué, l'amaigrissement s'arrête. À long terme, il n'est pas rare que le sujet reprenne 2 ou 3 kilos.

Chez d'exceptionnels individus, l'amaigrissement est trop rapide et trop marqué. Ceci peut s'accompagner de malaises divers, liés probablement

à la sortie trop brutale dans le sang de déchets lipophiles. Il faut interrompre la diététique et la reprendre sous une forme progressive, en procédant par étapes.

3. Les épurations

La phase initiale du changement nutritionnel est souvent troublée par de **petits malaises** correspondant à l'élimination par les émonctoires de molécules indésirables. Ces phénomènes ont été décrits au chapitre 25.

Après cette période un peu désagréable, survient souvent une **période de bien être**. L'appétit augmente, l'énergie s'accroît, le moral est meilleur. Certains sujets décrivent une **impression de nettoyage à la fois physique et psychique**.

4. Les carences éventuelles

L'abandon des céréales et des produits laitiers fait craindre à certains malades d'avoir une alimentation carencée dans certains domaines. **Ils peuvent être complètement rassurés**. Le régime ancestral apporte dans d'excellentes proportions glucides, lipides et protides. Il est riche en minéraux et en vitamines, ces dernières étant abondantes dans les produits crus.

Contrairement à une opinion répandue, **la suppression du lait et de ses dérivés n'entraîne pas une carence d'apport en calcium, ni une tendance plus forte à l'ostéoporose**. Ceci est logique, car :

* Le lait apporte certes de grandes quantités de calcium, mais la grande majorité de ce calcium n'est pas absorbé, car il précipite sous forme de phosphate de calcium, qui est ensuite éliminé avec les selles. Ceci est heureux, car le lait de vache contient beaucoup trop de calcium par rapport aux besoins de l'homme.

* Les légumes et les fruits amènent des quantités de calcium suffisantes.

* Aucun animal sauvage ne souffre d'ostéoporose et pourtant ils ne boivent plus de lait après leur enfance.

* Le rôle préventif des grands apports calciques dans l'ostéoporose n'est pas démontré, et pour cause. **L'ostéoporose n'est pas due à un manque de calcium**, mais à une conjonction de plusieurs facteurs, les uns héréditaires, les autres acquis, qui provoquent une activité exagérée des ostéoclastes entraînant un excès de résorption osseuse, non compensé par une réponse appropriée des ostéoblastes, chargés de la synthèse osseuse. Les seules substances qui ont démontré une action dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose sont les œstrogènes, le raloxifène et les biphosphonates (DE VERNEJOL 1994) (TRÉMOLLIÈRES et coll. 2002) (Roux 2002).

Aussi n'est-il pas surprenant que le contrôle des volontaires suivant le régime originel n'ait révélé, ni une tendance à l'hypocalcémie, ni une tendance à l'ostéoporose. Quand l'ostéoporose existait avant le changement nutritionnel, deux situations sont observées :

* 30 fois sur 100, l'ostéoporose poursuit son évolution au même rythme, ni plus vite, ni plus lentement qu'auparavant.

* 70 fois sur 100, l'ostéoporose se stabilise et ne s'aggrave plus, avec parfois même une reconstruction partielle.

Comme je le disais au chapitre 19, je ne suis pas hostile à la prise de calcium, pourvu que les doses restent modérées.

5. Les infections bactériennes et les parasitoses

La consommation de nombreux produits crus, en particulier viandes et poissons, soulève un problème : le risque d'infection bactérienne ou de parasitose est-il accru ? Le suivi de plus de **2 500 personnes**, bien portants ou malades, qui pratiquent la diététique n'a révélé aucun accident de cet ordre, à l'exception de rares infections bactériennes digestives provoquées par des huîtres polluées. Il n'a été observé **aucun cas de taëniasis ou d'anisakiase**, pour ne parler que des parasites les plus souvent transmis par la viande ou le poisson crus ou trop peu cuits.

À quoi peut-on attribuer l'absence d'accidents liés aux aliments crus ?

* D'une part à **l'achat de viandes, de poissons, de légumes et de fruits de bonne qualité** chez des commerçants de confiance.

* D'autre part à une **amélioration de l'état intestinal par le régime hypotoxique**. La restauration d'une muqueuse en bon état et d'une flore bactérienne normale expliquent sans doute les difficultés pour une bactérie ou un parasite à s'enraciner dans ce milieu défavorable pour eux. BURGER (1988) avait déjà proposé une interprétation analogue.

Il convient de rester vigilant vis-à-vis des deux seuls parasites vraiment dangereux en France : la douve du foie et la trichine. Ce problème a déjà été traité au chapitre 7.

Peut-être surviendra-t-il à l'avenir une infection bactérienne ou une parasitose, même si les chances semblent réduites. Ce risque doit être couru car, à mon avis, **les dangers liés au cru sont infiniment plus faibles que les dangers liés au cuit**, lourdement impliqué dans les nombreuses maladies auto-immunes, d'encrassement et d'élimination que nous avons étudiées.

C. CONCLUSION

Le régime ancestral ne pose **aucun problème majeur dans son application** à la minorité d'initiés qui ont décidé de le suivre. Ce mode nutritionnel ne comporte **aucune carence** et ne fait courir **aucun danger important**, à la différence de l'aberrante alimentation moderne.

Une des principales différences entre les thérapeutiques classiques et le régime hypotoxique réside dans le **comportement du malade**. Il se contente de prendre **passivement**, en général sans chercher à vraiment comprendre, les **médicaments** qui lui sont prescrits. Il doit par contre participer **activement**, lorsqu'il veut pratiquer la **diététique**. Il faut avoir assimilé le mécanisme de sa maladie, avoir saisi les buts du régime, composer ses menus, éviter les pièges, combattre les tentations, résister aux éventuelles pressions de l'entourage. KOUSMINE (1980) a bien souligné ce rôle actif joué par le malade.

CONCLUSION

« À mesure que les informations s'accumulent, des faits décousus et des mystères insondables donnent lieu à des explications rationnelles et la simplicité émerge du chaos. »

Professeur Bruce ALBERTS.

• *Le nexialisme est un totalisme appliqué.* »

Alfred Elton VAN VOGT (*La faune de l'espace*).

A. SUR LE PLAN MEDICAL

Je voudrais rappeler quelques points qui me paraissent importants :

1) Si j'apprécie comme mes contemporains **les progrès accomplis par la médecine** au cours du XX^e siècle, je ne puis afficher une satisfaction béate, car il existe encore **d'énormes problèmes à résoudre** :

* L'auto-immunité, l'allergie, l'athérosclérose, le cancer et bien d'autres maladies restent bien mal connues sur le plan de la pathogénie.

* De nombreuses affections demeurent incurables ou mal curables, avec des traitements mal adaptés et parfois dangereux.

* La durée de vie moyenne des humains a été allongée, surtout grâce à la réduction de la mortalité infantile, à certains médicaments et aux prouesses de la chirurgie, mais si les vieillards sont plus nombreux, ils sont souvent dans un triste état de délabrement physique et/ou psychique.

2) Pour mieux prévenir ou traiter les états pathologiques, il faut d'abord **comprendre leur mécanisme**. Ceci est impossible si l'on se cantonne dans une seule spécialité médicale. Mais bien des mystères s'éclaircissent si l'on parvient à **développer une vision globale**, basée sur des **connaissances** dans les principaux secteurs de la médecine et dans diverses branches scientifiques. Une **réflexion poussée** permet souvent de relier des faits apparemment disparates et de reconstituer la **chaîne des événements** qui conduisent au développement d'une maladie.

3) **L'alimentation moderne est le premier maillon** de cette chaîne qui aboutit aux divers troubles : auto-immunité, encrassage et élimination qui se subdivisent en **91 maladies**, si l'on tient compte des tableaux XXXVI à XXXIX. Il est donc logique de **revenir à une nutrition de type ancestral**.

Nous avons vu les résultats souvent extraordinaires obtenus dans des états considérés classiquement comme incurables. **Le régime hypotoxique est efficace, parce qu'il traite la cause** et non les symptômes qui ne sont que les conséquences.

Rappelons quelques points essentiels sur les résultats de ma méthode nutritionnelle :

* Elle obtient des **succès francs** dans 85 % des pathologies auto-immunes, 92 % des pathologies d'engrassage et 98 % des pathologies d'élimination, mais elle échoue chez une minorité de personnes.

* Elle éteint souvent les maladies, mais ne peut corriger certaines **lésions séquellaires**.

* **Elle est plus souvent performante chez l'adulte que chez l'enfant**, pour une même maladie. Un début précoce a pour corollaire un pronostic plus réservé.

4) **Ce régime est compatible avec tout autre traitement**, allopathique ou homéopathique. Il permet toutefois souvent de se passer des médicaments. **Certains compléments** (minéraux, oligoéléments, vitamines, ferments lactiques) et **un mode de vie sain** sont certainement d'utiles adjuvants.

5) Il a été question dans cet ouvrage beaucoup de génétique, d'immunologie, de métabolisme, de bactéries et d'aliments et relativement peu de psychisme. Je considère en effet que **les affections psychosomatiques**, dont le domaine a été souvent hypertrophié, **n'ont qu'une place restreinte, si tant est qu'elles existent**. Certes le **stress** est souvent le facteur déclenchant de nombreux désordres, mais il ne constitue pas la cause vraie, il joue simplement le rôle de révélateur. Je ne crois pas que l'anxiété puisse à elle seule créer une maladie, même si elle la favorise. **Les principaux facteurs étiologiques** sont les gènes de susceptibilité et certains éléments de l'environnement, essentiellement bactéries et aliments. À mon avis, l'asthme, le psoriasis, le Crohn, la rectocolite ulcérohémorragique, la fibromyalgie et bien d'autres ne sont pas psychosomatiques.

6) **La fibromyalgie primitive** est le prototype de la maladie longtemps considérée à tort comme d'origine psychique. On n'a pourtant jamais obtenu la moindre guérison par les antidépresseurs. Récemment, RUSSELL et coll. (1994) ont constaté que le taux de **substance P** dans le liquide céphalorachidien des patients est trois fois plus élevé que chez les témoins normaux. Or la substance P est un neuropeptide libéré en cas de douleur. Ceci prouve définitivement que ces sujets souffrent vraiment et ne sont pas des hypochondriaques. Pourquoi suspecter de mensonge des gens qui se plaignaient ? Fallait-il taxer d'hystériques 4 % des femmes ? Si au contraire, on admet que la fibromyalgie résulte d'un **engrassage des muscles, des tendons et du système nerveux**, on aboutit à un schéma logique et surtout à un traitement par un simple régime qui fait progressivement disparaître les douleurs.

7) **Les atteintes psychiatriques graves**, comme la dépression nerveuse endogène, la schizophrénie ou l'Alzheimer **ne sont pas pour moi d'origine psychique**. Les troubles psychiatriques ne sont que l'expression d'un **engrassage du cerveau** par des molécules nocives. Le cerveau n'est pas seulement la région qui sert à penser. C'est aussi un organe qui peut souffrir

tout comme un foie, une bronche ou une articulation. Les grands désordres psychiatriques me semblent **somatopsychiques** et non psychosomatiques. On connaît les limites des benzodiazépines, des antidépresseurs et autres médications dans ces états chroniques. Le régime de type originel mériterait d'être testé.

8) Même **l'ulcère gastroduodénal**, exemple habituel d'affection psychosomatique, sort de ce cadre depuis qu'on a mis en évidence la responsabilité d'une bactérie vivant dans le mucus, **Helicobacter pylori**.

9) Je considère donc que le **psychisme ne peut à lui seul générer une maladie**. Ceci est logique car, en l'état actuel de nos connaissances, le cerveau ne peut agir que par trois voies : les nerfs, la réponse immunitaire et la réponse endocrinienne. La stimulation ou l'inhibition de l'une ou de l'autre de ces trois voies ne peuvent conduire à une PR, un Crohn ou un asthme. Par contre, elles peuvent **révéler l'affection, favoriser les poussées, accélérer l'évolution**. J'en donnerai deux exemples :

Dans les maladies auto-immunes, la cause me paraît être un peptide bactérien ou alimentaire venu de l'intestin grêle et accumulé dans un tissu, présenté par des molécules HLA aux lymphocytes T. **Le cerveau peut intervenir en induisant la production d'interféron γ** , soit directement par libération de neuropeptides, soit indirectement en augmentant la sécrétion d'oestrogènes. L'interféron γ a **trois actions** :

- * Induire une expression aberrante des molécules HLA de classe II sur les cellules contenant le peptide dangereux.

- * Activer les lymphocytes T CD4 qui réagiront plus fortement contre ce peptide.

- * Augmenter la perméabilité de la muqueuse du grêle, ce qui accroît la quantité de peptides nocifs arrivant dans le sang.

Chacune de ces trois actions peut favoriser l'éclosion ou la récurrence du processus auto-immun.

Dans le cancer du sein, les γ carbolines contenues dans les viandes et les charcuteries cuites me semblent les responsables majeurs des altérations génétiques des cellules des glandes mammaires aboutissant à une tumeur maligne. **Le stress peut jouer un rôle adjuvant, d'au moins trois façons** :

- * Augmenter la production d'oestrogènes qui ne créent pas le cancer du sein, mais accélèrent la prolifération de cellules malignes déjà existantes.

- * Inhiber l'action des cellules NK et des lymphocytes T CD8, chargés d'éliminer les cellules humorales. Cette baisse de la surveillance immunologique facilite le développement du cancer déjà existant.

- * Abaisser le pouvoir antioxydant global des cellules du sujet, comme le démontre le test mis au point par BLACHE et PROST (1992). La défense contre les radicaux libres capables d'agresser l'ADN est diminuée.

10) **La conception psychosomatique débouche sur une impuissance thérapeutique**. Les tranquillisants ou la psychothérapie n'ont jamais guéri un asthme, une colite, un psoriasis ou une fibromyalgie. Ils ne font que culpabiliser le malade et son entourage.

11) **Beaucoup de mes confrères seront sceptiques** devant les résultats dont j'ai fait état. Je comprends fort bien leur réaction. Ils ont appris à la Faculté de Médecine et lors des enseignements post universitaires que

beaucoup de maladies avaient une pathogénie mystérieuse et étaient incurables. Il leur est difficile d'admettre qu'il existe une **explication logique** et un **traitement efficace**. Surtout lorsque ce traitement est un simple régime alimentaire et non un anticorps monoclonal, une cytokine ou un autre élément obtenu par une technique de recombinaison génétique. Je ne demande pas à ces médecins de me croire. Je leur dis simplement : « **Essayez** la diététique chez certains de vos patients, vérifiez qu'elle est appliquée correctement et **observez** les résultats au bout d'un an. Vous constaterez quelques échecs et beaucoup de succès. »

B. AU-DELÀ DE LA MÉDECINE

L'alimentation moderne, avec le cortège de maladies qui en découlent, **n'est qu'un exemple parmi bien d'autres des erreurs commises par l'homme**. L'alimentation ne peut pas être considérée à part, car elle dépend de nombreux autres facteurs. Pour comprendre le problème dans son ensemble, il convient **d'élargir le débat**. C'est ce que je vais faire dans les dernières lignes de cet ouvrage, même si les notions que je vais évoquer ont été volontairement simplifiées.

1. Les principales erreurs

Les ancêtres de l'homme, tout comme les animaux sauvages, **vivaient en équilibre avec leur environnement**. Un équilibre parfois cruel, avec une extermination impitoyable des plus faibles et des plus inadaptés. Mais un équilibre qui a fait ses preuves puisqu'il a permis le développement sur la Terre d'un très grand nombre d'espèces : virus, bactéries, protozoaires, végétaux et animaux.

L'homme moderne est devenu assez intelligent et assez puissant pour modifier la nature, mais pas assez intelligent ou assez organisé pour la modifier dans le bon sens. De nombreuses erreurs ont été faites, dont deux majeures :

* **L'augmentation inquiétante de la population**. Alors que nous n'étions que 400 millions pendant l'Antiquité, le premier milliard a été atteint en 1825, le second milliard en 1925, le 6^e milliard en 1999 et l'on prévoit de passer le cap de 9 milliards avant 2050.

* **L'utilisation sans discernement des pouvoirs conférés par les progrès de la science et de l'industrie**.

Les dégâts commis sont déjà très importants. Je commenterai seulement les principaux. Ils sont au nombre de neuf. La **pollution des sols** et la **surexploitation des mers** ont été évoquées au chapitre 4. Les effets des **radiations électromagnétiques**, la **pollution des airs** et la **pollution des eaux** ont été développées au chapitre 7. Restent les quatre autres problèmes : l'extinction de nombreuses espèces, la désertification, la destruction de la couche d'ozone et l'effet de serre.

a) *L'extinction de nombreuses espèces*

Les espèces animales et végétales ne sont pas éternelles. Certaines disparaissent et d'autres apparaissent. Mais l'homme a faussé ce phénomène

naturel en provoquant l'extinction rapide de nombreuses espèces, et ceci pour plusieurs raisons :

- * Les excès de la **chasse**.
- * Les excès de la **pêche**.
- * L'extension des **cités**.
- * L'extension des **zones cultivées**.

* L'utilisation de quantités colossales **d'insecticides** qui ratent leur but en sélectionnant des insectes résistants, mais qui éliminent certaines variétés d'oiseaux (KREBS et coll. 1999).

* La **monoculture** qui règne dans certaines régions a pour corollaire une perte de la diversité alimentaire, qui est fatale à certaines espèces animales.

* L'introduction de **prédateurs** imprévus, par exemple les lapins en Australie.

* La **déforestation** qui mérite une description plus détaillée. Pendant la préhistoire, les forêts couvraient de vastes territoires. Le développement des activités humaines a fortement réduit autrefois les **forêts d'Asie et d'Europe**. À l'heure actuelle, les **forêts tropicales**, au Mexique, en Indonésie, au Brésil, la principale couvrant le bassin de l'Amazonie sont en cours de destruction. Ceci pour faire place à des terrains agricoles et pour récupérer des arbres exotiques dont le bois a une grande valeur. Dans certains pays développés à climat tempéré, comme la France et les Etats-Unis, les forêts regagnent du terrain. Mais sur l'ensemble de la planète, le bilan est négatif et on peut parler de déforestation.

Il faut cependant rappeler que les arbres fabriquent **l'oxygène** que nous respirons et que la perte de la forêt amazonienne entraînerait la disparition de 25 % des espèces animales et végétales actuelles.

Les espèces sont interdépendantes. La fin d'une espèce animale ou végétale entraîne souvent la fin d'autres espèces faisant partie de la même **chaîne écologique** (BERLOW 1999).

b) *La désertification*

Les déserts couvrent aujourd'hui 7,5 % des terres, et ils ont tendance à s'étendre davantage. Cette avancée des déserts relève de plusieurs causes :

- * La destruction des sols par une **agriculture** et un **élevage** mal conçus.
- * La modification des climats, avec accroissement de la **violence des vents et des pluies**.
- * Le réchauffement planétaire dû à **l'effet de serre**.
- * Le **déboisement**.

La surface désertique augmente au Sahara, en Afrique du Sud, en Australie, en Asie Centrale, aux États-Unis et, près de chez nous, en Espagne.

c) *La destruction de la couche d'ozone*

Les activités humaines modernes ont accru la quantité d'ozone dans les basses couches de l'atmosphère et ont au contraire abaissé la quantité d'ozone dans les hautes couches de l'atmosphère. La couche d'ozone s'est nettement amincie, surtout en hiver et au printemps, surtout au-dessus des régions polaires, en particulier l'Antarctique.

La responsabilité des **chlorofluorocarbones** (CFC) est largement démontrée (BRUNE 1996) (KERR 1996a) (PRATHER et coll. 1996). Des millions de tonnes de CFC ont été libérées à partir des appareils de réfrigération, de l'air conditionné, des mousses à raser et autres bombes aérosols, des solvants. **La production des CFC a décuplé** de 1970 à 1987. Les CFC montent jusqu'à la stratosphère où elles sont dégradées, avec émission de **chlorine** (ClH, ClO) et de **fluorine** (FH). Ces acides forts détruisent l'ozone (O₃).

d) *L'effet de serre*

La Terre qui reçoit les rayons solaires renvoie des **rayons infrarouges**. Certains gaz de l'atmosphère absorbent une partie de ces infrarouges, puis les réémettent dans toutes les directions. Certains sont **renvoyés vers la surface terrestre** qui se réchauffe (BARD 2002). La chaleur est piégée dans une enveloppe isolante, comme dans une serre. C'est pourquoi ce phénomène a été nommé effet de serre. La température moyenne de la Terre, qui serait de - 18 °C, passe grâce à l'effet de serre à + 15 °C, soit une **augmentation de 33 °C**.

Il existe plusieurs **gaz à effet de serre**, dont la part dans le réchauffement est variable (BARD 2002) :

- * La vapeur d'eau : 55 %.
- * Le gaz carbonique = CO₂ : 39 %.
- * Le méthane = CH₄ : 2 %.
- * Les oxydes d'azote = NO, NO₂, NO_x : 2 %.
- * L'ozone = O₃ : 2 % .

Auxquels on peut ajouter des particules de taille très faible, en suspension dans l'air, appelés **aérosols**.

Depuis 1900, les quantités d'aérosols et de gaz à effet de serre ont **nettement augmenté** dans l'atmosphère (BARD 2002) :

* **32 % pour le gaz carbonique**, en raison de la combustion des carburants fossiles (pétrole, charbon, gaz naturel), de la déforestation et de l'évolution des pratiques agricoles.

* **151 % pour le méthane**, en raison de la combustion des carburants fossiles, des émissions par la biomasse, de la fermentation dans la panse des bovins, des rizières, des fuites industrielles (pipelines, mines de charbon) et des décharges d'ordures ménagères.

* **16 % pour les oxydes d'azote**.

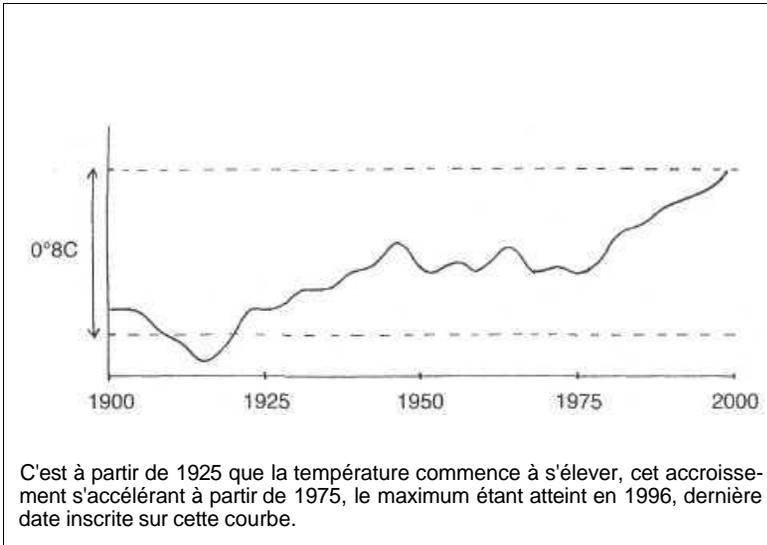
* **35 % pour l'ozone**.

Le gaz carbonique est particulièrement redoutable, car il peut persister très longtemps dans l'atmosphère. À l'heure actuelle, 54 % seulement du CO₂ émis redescend pour être récupéré par les océans (2/3) et les forêts (1/3) selon SCHMIDT (1998).

L'accroissement des gaz à effet de serre est responsable d'une élévation de 0,8 °C de la température moyenne de la planète, entre 1900 et 1996, comme le montre la figure 89 (KERR 1996b).

Cette hausse de température est bien la conséquence des activités humaines (KARL et coll. 1997). L'analyse de carottes glaciaires prélevées dans les régions polaires permet d'étudier la composition de l'atmosphère et

Figure 89 - **ÉVOLUTION DE LA TEMPÉRATURE MOYENNE DE LA TERRE**



de reconstituer le climat (ALLEY et BENDER 1998). On constate que, au cours des 100 000 dernières années :

- * Jamais les gaz à effet de serre n'ont été aussi abondants
- * Jamais une ascension de 0,8 °C n'est survenue aussi rapidement.

Il est curieux de noter que, si les gaz à effets de serre réchauffent les couches basses de l'atmosphère, ils refroidissent les couches hautes (stratosphère).

Finalement

Dans cette œuvre de pollution et de dégradation, **tous les pays participent** à un degré plus ou moins important :

- * Les États-Unis sont les champions des pesticides et des aliments transgéniques.
- * La Russie traîne les pieds pour réduire les émanations de gaz carbonique et utilise des centrales nucléaires peu sûres, comme l'a prouvé la catastrophe de Tchernobyl.
- * La Chine et certains pays en cours de développement continuent à utiliser des CFC et ont parfois même augmenté leur production.
- * Certains pays arabes, la Russie, les États-Unis, le Mexique et le Venezuela sont les plus grands producteurs de cette énergie polluante qu'est le pétrole.
- * La Grande-Bretagne est responsable de la maladie de la vache folle.
- * Le Japon, la Russie, la Chine, les États-Unis, le Chili et le Pérou sont les plus acharnés à dépeupler les mers.
- * La Chine a fait disparaître la plupart de ses forêts, certains pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique, dont le Brésil suivent la même voie.

* L'Asie, l'Afrique et l'Amérique du Sud sont les principaux artisans de la croissance rapide de la population terrestre.

* Le Japon, les Etats-Unis et l'Europe Occidentale, dont bien sûr la France, ont beaucoup d'industries polluantes et fabriquent la plupart des véhicules à essence et à diesel.

* Certains chasseurs africains exterminent les éléphants d'Afrique et les rhinocéros pour s'emparer de leurs défenses auxquelles ils attribuent diverses vertus, certains pêcheurs Japonais exterminent les baleines dont la chair est très appréciée par leurs concitoyens.

Et la liste n'est évidemment pas exhaustive.

2. Les dangers qui nous guettent

Continuer dans le même sens, en se contentant de parer au plus pressé, ne peut que déboucher sur **une aggravation de la situation** et sur de **véritables catastrophes** :

a) La pollution des sols **détruira progressivement les terres arables**, réduisant quantitativement et qualitativement les récoltes, et par voie de conséquence le nombre d'animaux d'élevage.

b) La pollution de l'air aura des actions néfastes :

* **Dans les villes, en agressant les bronches et les poumons des habitants**, ce qui favorise les infections respiratoires, aggrave l'insuffisance respiratoire et l'insuffisance cardiaque, augmente le risque de cancer du poumon. Les particules fines émises par les moteurs diesel sont particulièrement redoutables, parce qu'elles pénètrent jusque dans les alvéoles pulmonaires où ils peuvent séjourner pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

* **Dans les campagnes**, où le risque de pluies acides a été assez bien jugulé, mais où l'ozone très oxydant **attaque les forêts** et **diminue le rendement des cultures céréalières**. D'autre part, les **pesticides organophosphatés**, de plus en plus employés, peuvent agresser le système nerveux central et périphérique des agriculteurs (STEENLAND 1996). À mon avis, les pesticides favorisent bien d'autres maladies.

c) La pollution des eaux viendra aggraver la situation :

* En déposant dans les sols des **quantités trop fortes de nitrates**, que la terre ne parvient plus à absorber ou à dégrader.

* En **modifiant l'équilibre naturel des espèces végétales et animales**, avec disparition de certaines espèces et prolifération excessive d'autres espèces.

* En introduisant des **produits toxiques** variés dans l'organisme des **poissons** et autres habitants des rivières et des mers.

Rappelons qu'à l'heure actuelle, **plus du quart des humains ne disposent pas d'eau potable** et que cette carence est responsable de plus de 5 millions de décès chaque année.

d) L'extinction de nombreuses espèces animales et végétales **réduira la biodiversité**. Or cette diversité végétale et animale est vitale pour notre espèce (RICE et coll. 1997). C'est une source irremplaçable de nourriture, de médicaments et de matière première. De plus, la raréfaction des arbres **modifiera la composition de l'atmosphère**, avec une augmentation du gaz carbonique et une diminution de l'oxygène.

e) La désertification **amenuisera les ressources alimentaires** et **diminuera les superficies habitables**.

f) La destruction de la couche d'ozone exposera les humains à certains rayons solaires dangereux. Ceci favorisera l'apparition de **mutations génétiques** et **multipliera la fréquence des cancers de la peau**. Le mélanome, autrefois exceptionnel, a une incidence qui double tous les dix ans et est en passe de devenir un des cancers les plus répandus.

g) L'effet de serre, si on ne parvient pas à le contrôler, aura des conséquences redoutables (KARL et coll. 1997) (MAHLMAN 1997) :

* **Augmentation de la température moyenne de la planète** au cours du XXI^e siècle, dans une fourchette comprise entre **1 °C et 4,5 °C**.

* **Modifications climatiques** provoquées par l'accumulation d'un excès d'énergie thermique dans l'atmosphère (KARL et TRENBERTH 2000) avec des vagues de chaleur estivales et des vagues de froid hivernales plus fréquentes et plus intenses, des pluies augmentées pour les hautes latitudes et diminuées pour les basses latitudes, un accroissement du nombre et de la force des cyclones, des orages, des tempêtes de neige, des inondations et une désertification des régions souffrant de sécheresse (EASTERLING et coll. 2000).

* **Amplification du phénomène El Niño** (Mc PHADEN 1999) (TIMMERMAN et coll. 1999) qui correspond à un réchauffement de la partie tropicale de l'Océan Pacifique, survenant à la période de Noël, une année tous les trois à sept ans, en association avec un affaiblissement des vents alizés. En 1997 et 1998, El Niño a battu tous ses records en ascension de température et ceci modifie le climat sur de fortes distances, avec perturbation des équilibres pour les espèces animales et végétales.

* **Fonte partielle des glaces** déjà visible à notre époque où l'on assiste au net amenuisement des glaciers tropicaux (FRANCOU et coll. 1997) et à une perte de 14 % du volume de la calotte glaciaire arctique au cours des vingt dernières années (KERR 1999). Les icebergs disparaissent entre le Groenland et le Labrador. Si ce processus continue, il faut s'attendre à une **élévation de 25 à 50 cm du niveau des mers**, ce qui signifie l'érosion des plages, la destruction des mangroves côtières et l'inondation de certains pays, comme la Hollande et le Bangladesh. Des mesures précises, réalisées par satellites ont révélé, entre 1992 et 2002, une hausse du niveau des mers de 2,5 cm (CABANES et coll. 2002).

Dans ce monde en grande difficulté, se nourrir convenablement sera bien difficile. Beaucoup d'humains seront menacés de **famine**. Les aliments originels auront disparu en raison de la **pollution généralisée**. Aura-t-on encore la possibilité de produire des aliments biologiques ?

3. Les mesures à prendre

Devons-nous attendre passivement la décadence de l'humanité, qu'elle soit progressive, sous l'impact croissant de la pollution, ou brutale, avec des guerres d'extermination pour se disputer les quelques ressources restantes ?

Les autres planètes du système solaire ne paraissent pas habitables et, à moins de progrès scientifiques inattendus, nous ne sommes pas prêts à voyager jusqu'aux planètes de soleils plus lointains. **Nous sommes donc condamnés à rester sur la Terre.**

La seule solution positive est la correction de nos erreurs :

a) Contre la pollution des sols, le seul remède est la généralisation de **l'agriculture et l'élevage biologique**. En sachant qu'il est beaucoup plus facile d'abîmer les sols que de les reconstituer. L'agriculture et l'élevage biologique occupaient seulement en 1997 0,3 % de la surface utile en France, contre 11,2 % en Autriche, leader européen. La demande croissante des consommateurs français devrait multiplier par 6 ce territoire d'ici 2005.

b) Contre la pollution de l'air, la législation actuelle des industries et la réduction de la circulation automobile dans les grandes villes en cas d'urgence ne sont que des palliatifs. Il faut mettre au point des **industries non polluantes**. Le charbon et le pétrole, grands fournisseurs de gaz nocifs, au coût de plus en plus élevé et qui seront épuisés dans quelques décennies, doivent être progressivement remplacés par d'autres moyens moins redoutables.

L'énergie solaire est idéale et sera prédominante dans un avenir plus ou moins proche. Mais elle est encore mal maîtrisée. Ce que font naturellement les végétaux, c'est-à-dire transformer l'énergie lumineuse en une énergie qu'ils peuvent utiliser, nous ne le réalisons encore que de façon médiocre. En attendant de progresser dans ce domaine, il faut faire appel à d'autres énergies.

Certes il faut développer au maximum **les énergies dites renouvelables** : barrages, éoliennes, produits agricoles. Mais ces diverses sources paraissent très insuffisantes pour assurer les besoins de 6 milliards et dans 50 ans de 9 milliards d'humains. Comme SAILOR et coll. (2000), **je préconise une utilisation beaucoup plus importante de l'énergie nucléaire**. Celle-ci présente en effet de nombreux avantages :

- * Elle est **propre**, ne dégageant aucun gaz polluant ou à effet de serre.
- * Elle est **de plus en plus compétitive sur le plan financier**.
- * Elle est implantable dans tous les pays.
- * Elle est **peu dangereuse**, contrairement à une opinion trop souvent répandue, sans doute par confusion entre bombe atomique et énergie atomique.

Les principaux accidents liés à l'énergie nucléaire (Three Miles Island 1979, Tchernobyl 1986) sont dus à des erreurs humaines (JÉRÉMIE 2002). Avec les réacteurs actuels, on est **proche du risque zéro**. Il est possible de **sécuriser** plus encore le nucléaire (JÉRÉMIE 2002).

Le seul problème à résoudre est celui des **déchets nucléaires à vie longue**. Il ne manque pas de déserts pour les enfouir, en attendant de trouver une méthode scientifique pour neutraliser leur radioactivité. **Le volume des déchets très dangereux est assez restreint**. Pour JÉRÉMIE (2002), il correspond pour les 70 ans à venir au produit d'une surface de 500 mètres carrés par une hauteur de 10 mètres. Cet auteur propose l'isolation sous une dalle de béton et suggère qu'un micro-organisme, *Deinococcus radiodurans*, est capable de dégrader ces substances.

Je vais peut-être écrire une bêtise, n'étant pas spécialiste des voyages spatiaux. Mais pourquoi ne pas expédier chaque année les résidus les plus redoutables, chargés sur une fusée, à destination de la Lune ? Ils ne nuiraient à personne, sur ce monde mort.

L'énergie atomique doit permettre le fonctionnement des industries. Les véhicules à diesel et à essence sont à éliminer progressivement pour céder la place à des véhicules **électriques ou atomiques** ou fonctionnant à **l'hydrogène**, sous produit du nucléaire sécurisé (JÉRÉMIE 2002).

Seuls des lobbys financiers s'opposent à cette évolution souhaitable. Les dirigeants de l'industrie pétrolière devraient pourtant se poser cette question : vaut-il mieux être milliardaire et mourir en moyenne à 70 ans ou être un peu moins riche, mais gagner 30 ans de vie supplémentaire en prolongeant la durée de l'âge adulte ?

c) Contre la pollution des eaux, des progrès ont été accomplis pour juguler la menace des pluies acides (JENKINS 1999). Des accords entre les principaux pays industriels ont fortement diminué les émissions de **sulfates** et devraient abaisser dans un proche avenir les émissions de **nitrates**. Contre les autres pollutions des eaux, le salut repose là encore sur la mise au point **d'industries propres**.

d) Le maintien des espèces animales dépend de la **dépollution** des sols, de l'air et des eaux, de l'arrêt de la destruction des forêts. Mais il sera certainement utile **d'éduquer** et de **surveiller** les chasseurs, les pêcheurs, les agriculteurs et les industriels.

e) La lutte contre la déforestation nécessite des **décisions politiques saines** de la part des gouvernements des pays concernés. Il faudra rétablir l'équilibre entre les **feuillus** trop rares et les **résineux** trop abondants.

f) La réduction de la superficie des déserts est corrélée à la **réimplantation des arbres** et à la diminution de la sécheresse, elle-même consécutive à **l'effet de serre**. Rappelons que les **aérosols**, particules de taille très faible provenant des fumées industrielles et des gaz d'échappement des véhicules, peuvent gagner les nuages et se fixer sur les gouttes d'eau qu'ils empêchent de grossir, diminuant ainsi la fréquence des pluies (TOON 2000). La reconquête des déserts demandera aussi une utilisation à un rendement maximal de quantités limitées d'eau, à l'imitation des **procédés d'irrigation** employés en Israël.

g) La reconstitution de la couche d'ozone passe par **l'abandon des CFC**. Un grand pas a été fait dans la bonne direction par un accord international réalisé à Montréal en 1987 (KEER 1996a). Dans les pays développés, seuls quelques vieux réfrigérateurs et quelques vieux climatiseurs émettent encore de faibles doses de chlore. Le taux de chlore ne monte plus dans la stratosphère et devrait redescendre lentement pour arriver en 2050 au taux de 1979, à partir duquel la couche d'ozone peut se reformer. Il reste à persuader les pays en cours de développement d'adhérer au même protocole pour accélérer cette amélioration.

Hélas, on s'est aperçu que la **bromine** persiste et que cette substance, bien moins abondante que le chlore, est 40 fois plus active pour détruire l'ozone. La bromine vient des halons, employés dans la lutte contre les incendies, et du méthylbromure, une souillure des grains conservés. Ce problème devra être réglé.

h) La maîtrise de l'effet de serre devient une **nécessité vitale pour l'humanité**. Dans ce but, les spécialistes des pays développés se sont réunis successivement à Rio de Janeiro en 1992, à Kyoto en 1998 et à

Johannesburg en 2002. Des engagements ont été pris à l'échéance 2010 pour **réduire les émissions de CO₂** (BOLIN 1998) (BARD 2002) :

- * De 8 % pour l'Union Européenne.
- * De 7 % pour les États-Unis.
- * De 6 % pour l'ensemble des autres pays riches.
- * De 1 % pour l'ensemble des pays de l'Est.

Là encore, la véritable solution est la **création d'industries et de véhicules n'utilisant pas les dérivés du charbon et du pétrole**.

Il reste que, les Etats-Unis ont en partie fait marche arrière et, les pays en cours de développement n'ont pas signé les accords de Kyoto, alors qu'ils génèrent 43 % de l'effet de serre et sont en pleine expansion dans ce domaine (PARRY et coll. 1998). Il est donc essentiel d'obtenir leur collaboration.

i) Enfin de solides études devront être effectuées afin de **déterminer**, dans notre environnement électromagnétique, **si certaines radiations sont dangereuses**. Si c'était le cas, des moyens de protection devront être trouvés.

Toutes les mesures que je viens d'énoncer ne font que traiter les conséquences de l'augmentation exagérée du nombre des humains. **La démographie galopante est la cause première de la plupart de nos maux**. C'est à cause d'elle qu'il faut toujours plus d'usines, plus de voitures, plus d'agriculture, plus d'élevage, plus de pêche, plus de chasse, plus de coupes d'arbres et plus d'appareils émetteurs de radiations électromagnétiques. C'est à cause d'elle que les gouvernants se contentent de parer au plus pressé, privilégiant le rendement quantitatif au détriment de la qualité et de l'écologie.

Il me paraît souhaitable, non seulement de stabiliser, mais même de **diminuer nettement la population terrestre**, pour revenir à un chiffre idéal se situant autour de 1 à 2 milliards. Ceci est réalisable par un contrôle rigoureux des naissances, s'appuyant sur la **contraception**. Ceci suppose une **éducation** des hommes et surtout des femmes. La famille, l'école, les médias devraient être mobilisés dans ce sens. Ce premier objectif est à mon avis essentiel.

Un point encourageant est l'usage de plus en plus répandu de la **contraception** en Extrême-Orient, en Afrique et en Amérique Latine. La moyenne de 6 enfants par famille observée sur Terre, il y a quelques décennies, est tombée à 2,9. Sachant que la mortalité infantile a fortement décru, **il faudrait descendre à 2,1 pour arrêter l'essor démographique** (POTTS 2000). La richesse des habitants d'un pays est directement liée au contrôle de la démographie.

Si certains auteurs annoncent un accroissement progressif du nombre des humains au XX^e siècle, d'autres sont plus optimistes. Ainsi LUTZ et coll. (2001), en faisant la synthèse de plusieurs méthodes, prédisent que la population mondiale a :

- * 60 % de chances de ne pas dépasser 10 milliards en 2100.
- * 85 % de chances de s'arrêter de croître avant 2100.
- * 15 % de chances d'être plus faible en 2100 qu'aujourd'hui.

Un second objectif sera **d'employer avec discernement nos moyens scientifiques**. La nature n'est pas parfaite et mérite d'être améliorée. Mais il faut tenir compte de nombreux paramètres et développer une **vision des conséquences à long terme**. Toute décision politique d'employer tel ou tel procédé scientifique nouveau devra recevoir **l'approbation de savants**

éclairés, ayant étudié les résultats lointains à attendre de l'application du procédé. Une **surveillance stricte**, exercée au fil du temps, permettra de découvrir certains effets imprévus et d'apporter les corrections nécessaires.

Ce programme paraît **utopique à l'heure actuelle. Il faudra pourtant y venir** dans 50 ans, dans 100 ans ou dans 200 ans, sous peine de désastre, et plus l'on y viendra tard, plus le travail de redressement sera grand. La réalisation des deux objectifs que j'ai définis suppose l'existence d'un **gouvernement mondial**, capable d'imposer une action de **sauvetage de l'humanité**, en dépit de la bêtise, de l'égoïsme, de la corruption ou du fanatisme de certains. La **raison de planète** devra se substituer à la raison d'État.

Ce **travail de longue haleine** demandera la participation de tous, grâce à une culture et une discipline inculquées par une éducation bien faite. Tous les hommes devront se transformer en **écologistes intelligents**.

L'alimentation est une des branches de l'écologie. Si l'on parvient un jour à dépolluer au moins en grande partie notre monde et à réparer les dégâts les plus graves, **la nutrition sera de type ancestral, reposant sur un élevage et une agriculture biologiques**.

C. QUELQUES MOTS POUR FINIR.

Si ce livre a pour but essentiel de montrer **l'intérêt majeur d'une alimentation saine dans la prévention et le traitement de nombreuses maladies**, bien d'autres éléments ont été évoqués, de la chimie à la physiologie, de la génétique à l'immunologie, des origines de l'homme à son devenir dans les temps futurs. Je crois en effet que **la nutrition et la médecine sont liées plus ou moins étroitement à plusieurs autres secteurs de la science**. À la manière de Grovenor, le savant nexialiste du roman de Van Vogt, j'ai puisé dans ces divers domaines pour proposer une conception théorique globale et en tirer les applications pratiques.

Dans ma façon de raisonner, j'ai systématiquement essayé de **privilégier les éléments majeurs** et de **prendre le chemin le plus court**. D'énormes efforts sont aujourd'hui gaspillés dans des recherches sur des points de détail situés sur des chemins de dérive. Tout ceci coûte fort cher et n'a que peu d'intérêt, à court comme à long terme.

Si l'on peut distinguer trois variétés de médecine (classique, non conventionnelle et diététique), il ne faut pas les opposer. Un bon praticien doit faire appel à la méthode qui lui paraît la meilleure pour traiter une maladie précise chez un malade précis. Parfois plusieurs méthodes devront être associées.

Si l'ambition de cet ouvrage est grande, les imperfections y sont sans doute nombreuses, car ma compétence est limitée dans certaines spécialités. J'espère cependant avoir intéressé certains lecteurs et surtout avoir été utile à certains médecins et à certains malades.

Liste des aliments riches en magnésium

Le chiffre suivant l'aliment exprime la quantité en mg de magnésium pour 100 g de la partie comestible de l'aliment.

Amande	=	254
Soja	=	240
Haricot blanc	=	150
Noisette	=	150
Noix	=	132
Chocolat	=	107
Pois	=	100
Céréales	=	90
Lentille	=	80
Betterave	=	71
Datte	=	63
Épinard	=	50

Liste des aliments riches en phosphore

Le chiffre suivant l'aliment exprime la quantité en mg de phosphore pour 100 g de la partie comestible de l'aliment.

Moutarde	=	750
Soja	=	580
Amande	=	470
Haricot blanc	=	400
Lentille	=	400
Noix	=	400
Pois chiche	=	375
Chocolat	=	350
Crustacés	=	300
Noisette	=	300
Poissons	=	300
Coquillages	=	250
Céréales	=	200
Œufs	=	200
Viandes	=	200

Liste des aliments riches en calcium

Le chiffre suivant l'aliment exprime la quantité en mg de calcium pour 100 g de la partie comestible de l'aliment.

Fromages	=	600
Moutarde	=	500
Chou vert	=	349
Amande	=	254
Cresson	=	211
Noisette	=	200
Persil	=	200
Figue sèche	=	170
Pissenlit	=	150
Pois chiches	=	149
Jaune d'œuf	=	140
Haricot blanc	=	137
Lait de vache	=	125
Poivre	=	120
Olive verte	=	100
Chocolat	=	100
Épinard	=	81

Tous les fruits en général sont riches en calcium.

Liste des aliments riches en zinc

Le chiffre suivant l'aliment exprime la quantité en mg de zinc pour 100 g de la partie comestible de l'aliment.

Huîtres	=	20
Haricot blanc	=	5,1
Lentille	=	5
Céréales	=	5
Coquillages	=	2
Crustacés	=	2
Viandes	=	2
Amande	=	1,50
Noisette	=	1,30
Poissons	=	1

Liste des aliments riches en iode

Le chiffre suivant l'aliment exprime la quantité en mg d'iode pour 100 g de la partie comestible de l'aliment.

Soja	=	0,115
Ail	=	0,094
Lait	=	0,09
Crustacés	=	0,04
Moule	=	0,035
Haricot vert	=	0,032
Ananas	=	0,03

Liste des aliments riches en manganèse

Le chiffre suivant l'aliment exprime la quantité en mg de manganèse pour 100 g de la partie comestible de l'aliment.

Myrtille	=	4,44
Céréales	=	2,70
Soja	=	2,30
Pois	=	2
Betterave	=	1,40
Ail	=	1,30
Persil	=	0,90
Banane	=	0,80
Épinard	=	0,80
Pêche	=	0,66
Carotte	=	0,60
Oseille	=	0,59
Mûre	=	0,59
Champignons	=	0,58
Framboise	=	0,51

Liste des aliments riches en soufre

Le chiffre suivant l'aliment exprime la quantité en mg de soufre pour 100 g de la partie comestible de l'aliment.

Moutarde	=	1200
Soja	=	323
Lentille	=	277
Arachide	=	220
Haricot blanc	=	220
Crustacés	=	200
Œufs	=	200
Poissons	=	200
Viandes	=	200
Noisette	=	198
Noix	=	172
Coquillages	=	150
Céréales	=	120

BIBLIOGRAPHIE

- AARON L.A., BRADLEY L.A., ALARCON G.S. et coll. - *Perceived physical and emotional trauma as precipitating events in fibromyalgia*. **Arthritis Rheum.**, 1997, 40,453-460.
- AARON L.A., BURKE M.M. et BUCHWALD D. - *Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and temporo mandibular disorder*. **Arch. Intern. Med.**, 2000,160,221-227.
- ABENHAIM A. et ASSOULINE M. - Cataracte. **Rev. Prat**, 1998,48,1367-1372.
- ABI-HANNA D. et WAKEFIELD D. - *Differential enhancement of HLA-B27 by interferon*. **Hum. Immunol.**, 1990,27, 33-39.
- ACCARDO-PALUMBO A., TRIOLO G., CARBONE M.C. et coll. - *Polymorphonuclear leukocyte myeloperoxidase levels in patients with Behçet's disease*. **Clin. Exp. Rheumatol.**, 2000,18,495-498.
- ACQUAVIVA C, SALVAT C, PIECHACZYK M. et JARIEL-ENCONTRE I. - *Catabolisme protéique intracellulaire*. **Hématologie**, 1999, 5,206-215.
- ADA G. - *Vaccines and vaccination*. **N. Engl. J. Med.**, 2001,345,1042-1053.
- ADAMS R.B., PLANCHON S.M. et ROCHE J.K. - *IFN- γ modulation of epithelial barrier function : time course, reversibility, and site of cytokine binding*. **J. Immunol.**, 1993,150,2356-2363.
- ADNOT S. - *Tabac : facteur athérogène, thrombogène ou spasmogène ?* **Arch. Mal. Cœur Vaisseaux**, 1998,91, S5,53-58.
- ADVENIER C, MACQUIN-MAVIER I. et DEVILLIER Ph. - *Physiopathologie de l'asthme*. **La Lettre du Pharmacologue**, 1993,7,24-28.
- AGID Y. - *Le vieillissement, la maladie et la mort des cellules nerveuses*. **Bull. Acad.Natl.Med.**, 1995,179,1193-1207.
- AKEHURST R. et KALTENHALER E. - *Treatment of irritable bowel syndrome : a review of randomised controlled trials*. **Gut**, 2001,48, 272-282.
- ALAMARTINE E. — *La glomérulonephrite primaire à dépôts mésangiaux d'IgA : quoi de neuf pour une ancienne maladie ?* **Néphrologie**, 1999,20, 315-318.
- ALARCON G.S. - *Epidemiology of rheumatoid arthritis*. **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, 1995,21,589-604.
- ALBANES D. - *Height, early energy intake, and cancer*. **Br. Med. J.**, 1998, 317, 1331-1332.
- ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J. et coll. - **Biologie moléculaire de la cellule. 1 vol.**, 1986, Flammarion édit. Paris, 1146 pages.
- ALEXANDRE C. - *Définition de l'ostéoporose*. **Rev. Rhum**, 1997,64,7SP-9SP.
- ALLANNIC H. - *Les inhibiteurs des α glucosidases : leurs places dans la thérapeutique actuelle du diabète*. **Sang Thromb. Vaiss.**, 1997,10,601-608.
- ALLEY R. et BENDER M. - *Le climat dans les glaces*. **Pour la Science**, 1998, n° 246, 80-86.

- ALZONA M., JACK H.M., FISHER R.I. et coll. - *CD30 defines a subset of activated human T cells that produce IFN- γ and ILS and exhibit enhanced B cell helper activity.* **J. Immunol.**, 1994,**153**,2861-2867.
- AMES B.N. et GOLD L.S. - *Les polluants de notre environnement sont-ils une cause majeure de cancer ? Neuf idées reçues passées au crible de la science.* **La Recherche**, 1999, n° **324**,47-53.
- AMIRANOFF B. — *pS2, le peptide «en feuille de trèfle» protecteur de l'intestin agressé.* **Médecine/Sciences**, 1996,**12**,846-847.
- AMMANN K. - *Les OGM entre mensonges et hystérie.* **La Recherche**, 1999, n° **325**, 104-107.
- AMOR B., DOUGADOS M., LISTRAT V. et coll. - *Les critères de spondylarthropathies : critères de classifications et/ou d'aide au diagnostic.* **Rev. Rhum.**, 1995, **62**,11-16.
- AMOR S., BAKER D., LAYWARD L. et coll. - *Multiple sclerosis : variations on a thème.* **Immunology Today**, 1997,**18**,368-371.
- AMOURA Z., LAFITTE C. et PIETTE J.C. - *Syndrome de Gougerot-Sjögren. Complications neurologiques.* **Presse Med.**, 1999,**28**,1209-1213.
- ANDERSON J.W., JOHNSTONE B.M. et REMLEY D.T. — *Breast-feeding and cognitive development : a meta analysis.* **Am. J. Clin. Nutr.**, 1999,**70**,525-535.
- ANDERSON R.M., DONNELLY C.A., FERGUSON N.M. et coll. - *Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle.* *Nature*, 1996,**382**,779-788.
- ANDRÉ G. - *Diététique de l'enfant.* **1 vol.**, 1983, **Masson édit. Paris**, 276 pages.
- ANDREWS G. - *Should depression be managed as a chronic disease ?* **Br. Med. J.**, 2001,**322**,419-421.
- ANGELI K., PASSERON T. et LACOUR J.P. - *Vascularite urticarienne.* **Ann. Dermatol. Vénérolog.**, 2002,**129**,917-922.
- ANGLADETTE A. - *Le riz.* **1 vol.**, 1966, **Maisonneuve et Larose édit. Paris**, 12-35.
- APPELBOOM T. et DUREZ P. - *Effet d'un régime sans produit lacté sur la symptomatologie des spondylarthritiques.* **Rev. Rhum.**, 1994, 661.
- ARACTINGI S. - *Quelles explorations allergologiques réalisez-vous dans une urticaire chronique ?* **Ann. Dermatol. Vénérolog.**, 2000,**127**,1142-1148.
- ARANEO B.A., DOWELL T., DIEGEL M. et coll. - *Dihydrotestostérone exerts a depressive influence on the production of IL-4, IL-5 and γ interferon but not IL-2 by activated murine T cells.* **Blood**, 1991,**78**,688-699.
- ARICO M. et EGELER R.M. - *Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis.* **Hematol. Oncol. Clin. North. Am**, 1998,**12**,247-258.
- ASCHERIO A. et WILLET W.C. - *Metabolic and atherogenic effects of trans fatty acids.* **J. Intern. Med.**, 1995,**238**,93-96.
- ASHCROFT F.M. - *Ion channels : exciting times for PIP2.* **Science**, 1998, **282**, 1059-1060.
- ASSOCIATION GREENPEACE - *Le soja transgénique aux portes de l'Europe.* **Bio-contact**, 1997, n° **59**,5-10.
- ASSOCIATION MEDICALE KOUSMINE - *La méthode Kousmine.* **1 vol.**, 1989, **Jouvence édit. Onex/Genève**, 208 pages.
- ATHERTON D.J., SEWELL M., SOOTHILL J.F. et coll. - *A double blind controlled crossover trial of an antigen avoidance diet in atopic eczema.* *Lancet*, 1978,**1**,401-403.
- ATKINSON M.A. et MAC LAREN N.K. - *Islet cell autoantigens in insulin-dependent diabetes.* **J. Clin. Invest.**, 1993,**92**,1608-1616.
- AUBERT J.P., DUBERT J.M., GROS F. et coll. - *Introduction à la biochimie.* **1 vol.**, 1974, **Ediscience édit. Paris**, 421 pages.
- AUBIER M. et MARTHAN R. - *Études expérimentales des polluants.* **Rev. Mal. Respir.**, 1997,**14**,6S15-6S21.

- AUDRAN M., INSALACO P. et LEGRAND E. - *Ostéoporoses secondaires. Définition et conduite diagnostique.* **Rev. Rhum.**, 2001,**68**,669-677.
- AUFFRET N. - *L'acné aujourd'hui. Quoi de neuf?* **Presse Med.**, 2000, **29**, 1091-1097.
- AUFFRET N. - *Quoi de neuf en physiopathologie dans l'acné ?* **Ann. Dermatol. Vénérol.**,2003,**130**,101-106.
- AUTRET A. et MONDON K. - Migraine et algie de la face. **Rev. Prat.**, 2001, **51**, 1843-1848.
- BABBITT B.P., ALLEN P.M., MATSUEDA G. et coll. - *Binding of immunogenic peptides to the histocompatibility molecules.* *Nature*, 1985,**317**, 359-361.
- BABIOR B.M. - *Phagocytes and oxidative stress.* **Am. J. Med.**, 2000,**109**, 33-44.
- BACH J.F. - *L'origine immunitaire du diabète.* **La Recherche**, 1989,**214**, 1206-1215.
- BACH J.F. - *L'immunothérapie du diabète insulino-dépendant ; acquis, limites actuelles et perspectives.* **Encycl. Med. Chir.**, 1991, n° 6, 3-5.
- BACH J.F. - *Traité d'immunologie.* 1 vol., 1993, **Flammarion édit. Paris**, 1205 pages.
- BACH J.F. - *Predictive medicine in auto-immune diseases : from the identification of genetic predisposition and environmental influence to precocious immunotherapy.* **Clin. Immunol. Immunopathol.**, 1994,**72**, 156-161.
- BAHN R.S. et HEUFELDER A.E. - *Mechanisms of disease : pathogenesis of Graves' ophthalmology.* **N. Engl. J. Med.**, 1993,**329**,1468-1475.
- BAHRA A., MATHARU M.S., BUCHEL C. et coll. - *Brain-stem activation specific to migraine headache.* **Lancet**, 2001,**357**,1016-1017.
- BAILAR J.C. - *The powerful placebo and the wizard of Oz.* **N. Engl. J. Med.**, 2001, **344**,1630-1632.
- BALDEYROU P. - *Dilatation des bronches : clinique et thérapeutique actuelles.* **Gazette Médicale**, 1995,**102**, n° 23, 8-13.
- BALLARA S.C., SIRAJ Q.H., MAINI R.N. et VENABLES P.J.W. - *Sustained response to doxycycline in two patients with SAPHO syndrome.* **Arthritis. Rhum.**, 1999, **42**,819-821.
- BALLARD S.T., HUNTER J.H. et TAYLOR A.E. - *Régulation of tight junction permeability during nutrient absorption across the intestinal epithelium.* **Annu. Rev. Nutrition**, 1995,**15**,35-55.
- BANDT (DE) et MEYER O. - *Panartérite nouvelle.* **Rev. Prat.**, 1996,**46**, 2479-2484.
- BANDT (DE) - *Polyarthrite rhumatoïde : stratégie thérapeutique (1^{re} partie).* **Concours Med.**, 2002,**124**,1084-1086).
- BARBARA G., DE GIORGIO R.,STANGHELLINI V. et coll. - *A role for inflammation in irritable bowel syndrome.* **Gut**, 2002,**51**, Suppl. 1,141-144.
- BARD E. - *L'effet de serre.* **La Recherche**, 2002, n° **356**,50-53.
- BARINAGA M. - *New Alzheimer's gene found.* **Science**, 1995,**268**,1845-1846.
- BARKER J.N.W.N. - *The pathophysiology of psoriasis.* **Lancet**, 1991, **338**, 227-230.
- BARNES P.J. - *Asthma : what is there left to find out ?* **Br. Med. J.**, 1993, **307**, 814-815.
- BARNES P.J. - *Chronic obstructive pulmonary disease.* **N. Engl. J. Med.**, 2000, **343**, 269-280.
- BARROIN G. - *Les phosphates, ou comment manipuler la science.* **La Recherche**, 1995, n° **281**,56-60.
- BARTALENA L., PINCHERA A. et MARCOCCI C. - *Management of Graves's ophthalmology : reality and perspectives.* **Endocr. Rev.**, 2000,**21**,168-199.
- BASSAGLIA Y. - *Biologie cellulaire*, 1 vol., 2001, **Maloine édit. Paris**, 198 pages.
- BASTARD J.P., JARDEL C., GUERRE-MILLO M. et HAINQUE B. - *Les transporteurs d'hexose chez l'homme : leur rôle dans l'insulinosensibilité des tissus périphériques.* **Rev. Med. Interne**, 1998,**19**,108-118.

- BATTESTI J.P. et AZOULAY E. - *Formes atypiques de sarcoïdose*. **Ann. Med. Interne**, 2001,152,51-57.
- BAYRAKTAR Y., OZASLAN E. et VAN THIEL D.H. - *Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease*. **J. Clin. Gastroenterol.**, 2000,30,144-154.
- BAYROU O. - *Urticaire chronique*. **Gazette Médicale**, 1995,102, n° 33,38-40.
- BEAUDRY M., DUFOUR R. et MARCOUX S. - *Allaitement maternel et protection contre l'infection dans les pays industrialisés*. **Arch. Pediatr.**, 1996,3,126s-127s.
- BEAUBAIS P. — *La maladie de Creutzfeldt-Jakob, la plus importante des maladies à prion*. **Presse Med.**, 1997,26, 378-382.
- BECKER (De) P., Me GRÉGOR N. et DE MERLEIR K. - *A définition based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome*. **J. Intern. Med.**, 2001,250,183-185.
- BELL I.R., BALDWIN C.M. et SCHWARTZ G.E. - *Illness front low levels of environmental chemicals : relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia*. **Am. J. Med.**, 1998,105,3A, 74S-82S.
- BELL P.M. et HADDEN D.R. - *Metformin*. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, 1997,26,523-537.
- BELLANGER J. et GENDRE J.P. — *Manifestations cliniques et diagnostic de la maladie de Crohn*. **Médecine Thérapeutique**, 1996,2,753-761.
- BEN-ARIZ Z. et CZAJA A.J. - *Auto-immune hepatitis and its variant syndromes*. **Gut**, 2001,49,589-594.
- BENCE N.F., SAMPA T.M. et KOPITO R.R. - *Impairment of the ubiquitin-proteasome System by protein aggregation*. **Science**, 2001,292,1552-1555.
- BENGTSOON A., BACKMAN E., LINDBLOM B. et coll. - *Long term follow up of fibromyalgia patients : clinical symptoms, muscular function, laboratory tests. An eight year comparison study*. **J. Musculoskeletal. Prin.**, 1994,2, 67-80.
- BENHAMOU J.P. - *Cholangite sclérosante primitive*. **Rev. Prat.**, 2000,50,2146-2149.
- BENJAMIN R. et PARHAM P. - *Guilt by association : HLA-B27 and ankylosing spondylitis*. **Immunol. Today**, 1990,11,137-142.
- BENNETT J.C. - *The infections etiology of rheumatoid arthritis*. **Arthritis Rheum.**, 1978,25,531-538.
- BENNETT R.M., CLARK S.R., CAMPBELL S.M. et coll. - *Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome : a possible link between sleep and muscle pain*. **Arthritis Rheum.**, 1992,35,1113-1116.
- BENSON K. et HARTZ A.J. — *A comparison of observational studies and randomized controlled trials*. **N. Engl. J. Med.**, 2000,342,1878-1886.
- BÉRAUD V., KONE-PAUT L., SEBAHOUN G. et BERBIS Ph. - *Syndrome d'activation des macrophages. Manifestations cutanées*. **Ann. Dermatol. Vénéréol.**, 1995,122, 632-636.
- BERGAOUI N. - *Les manifestations rhumatologiques de la maladie de Behçet*. **Rhumatologie**, 1997,49,275-278.
- BERGER E. et RUMBACH L. - *Les nouvelles stratégies thérapeutiques au cours de la sclérose en plaques*. **Rev. Med. Interne**, 1999,20,346s-350s.
- BERGERET A. et NORMAND J.C. - *Cancers chimio-induits*. **Rev. Prat.**, 2000, 50, 391-395.
- BERGOGNE-BEREZIN E., DAUTZENBERG B., PARIENTE R. et coll. - *A propos du BCG*. **Presse Med.**, 1997,26,273-276.
- BERGQUIST A., GLAUMANN H., STAL P. et coll. - *Biliary dysplasie, cellprolifération and nuclear DANN fragmentation in primary sclerosing cholangitis with and without cholangiocarcinoma*. **J. Intern. Med.**, 2001,249,69-75.
- BÉRI D., MALAVIYA A.N., SHANDILYA R. et coll. - *Effect of dietary restrictions on disease activity in rheumatoid arthritis*. **Ann. Rheum. Dis.**, 1988,47,69-72.

- BERLOW E.L. - *Strong effects of weak interactions in ecological communities.* **Nature**, 1999,398,330-334.
- BERNARD A. et BOURHIS G. - *Radiothérapie.* **Rev. Prat.**, 2001,51,1265-1271.
- BERTIN P.H., TRÈVES R. et MAZIÈRES B. - *Le traitement médical de l'arthrose.* **Presse Med.**, 1996,25,653-656.
- BERTHELOT J.M., GLEMAREC J., GUILLOT P. et coll. - *Nouvelles hypothèses concernant la pathogénie des spondylarthropathies.* **Rev. Rhum.**, 2002, 69, 197-206.
- BERTHELOT J.M., WENDLING D., COMBE R. et coll. - *Performances des critères 1987 de polyarthrite rhumatoïde de VAmerican Collège of Rheumatology dans le contexte des arthrites débutantes : étude de la littérature.* **Rev. Rhum.**, 2002,69,128-134.
- BERTHERAT J. - *Insuffisance surrénale.* **Rev. Prat.**, 2002,52, 683-691.
- BERTHOUX F. - *La maladie de Berger ou glomérulonéphrite intercapillaire à dépôts d'IgA primaire.* **Gazette Médicale**, 1995,102, n° 12, 20-22.
- BESSON P.G. - *Le point sur... alimentation et cancer.* **Bulletin AMKI**, 1991, n° 1,2-9.
- BESSON P.G. - *Je me sens mal, mais je ne sais pas pourquoi...! La candidose chronique, une maladie méconnue.* 1 vol., 1994a, Trois Fontaines édit. Les Tattes-Fillingses, 154 pages.
- BESSON P.G. - *Régime alimentaire et suppléments nutritionnels dans le traitement de la sclérose en plaques (1^{re} partie).* **Bulletin AMKI**, 1994b, n° 8,2-7.
- BEYLOT C. - *Mécanismes et causes de l'acné.* **Rev. Prat.**, 2002,52,828-830.
- BIBBY S.R.S., JONES D.A., LEE R.B. et coll. - *Biochimie, biologie et physiologie du disque intervertébral.* **Rev. Rhum.**, 2001, 68,903-907.
- BIECHE I. et LIDEREAU R. - *Biologie des cancers solides : l'exemple du cancer du sein. Première partie : systèmes géniques impliqués dans la cancérogénèse.* **J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod.**, 1996,25,131-141.
- BIECHE I. et LIDEREAU R. - *Biologie des cancers solides : l'exemple du cancer du sein. Deuxième partie : Gènes dérégulés dans le cancer du sein.* **J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod.**, 1996,25,142-152.
- BIGNON J. - *Nature et source des polluants.* **Rev. Mal. Respir.**, 1997,14,6S11-6S14.
- BILLIARD M. et DAUVILLIERS Y. - *Narcolepsie : un rôle-clé des hypocrélines.* **Médecine/Sciences**, 2000,16,108-110.
- BIRABEN J.N. - *Démographie historique et génétique. Génétique des populations humaines.* **Colloque Inserm**, 1986,142,29-40.
- BIRMAN S. - *L'a-synucléine et la maladie de Parkinson : le grand méchant petit chaperon.* **Médecine/Sciences**, 2000,16,956-957.
- BITTENCOURT P.L., PALACIOS S.A., CANCADO E.L.R. et coll. - *Susceptibility to primary sclerosing cholangitis in Brazil is associated with HLA-DRB1*13, but not with tumor necrosis factor α -308 polymorphism.* **Gut**, 2002, 51, 609-610.
- BJARNASON L., MACPHERSON A. et HOLLANDER D. - *Intestinal permeability : an overview.* **Gastroentérol.**, 1995,108,1566-1581.
- BJORKMAN P.J., SAPER M.A., SAMRAOUI B. et coll. - *Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2.* **Nature**, 1987, 329, 506-512.
- BLAAUW I. (de), DEUTZ N.E.P., VAN DER HULST R.R.W.W. et VON MEYENFELDT M.F. - *Glutamine depletion and increased gut permeability in non anorectic, non weight losing tumor bearing rats.* **Gastroentérol.**, 1997,112,118-126.
- BLACHE D. et PROST M. - *Free radical attack : biological test for human resistance capability.* In *Proceedings of the IX Collège Park Colloquium on Chemical Evolution : A lunar based Chemical Analysis Laboratory (LBCAL).* C, 1 vol., 1992, C. Ponnampuruma & C.W. Gehrke édit. (NASA Washington), 82-98.

- BLACK D.W., DOEBBELING B.N., VOELKER M.D. et coll. - *Multiple chemical sensitivity syndrome : symptom prevalence and risk factors in a military population.* **Arch.Intern.Med.**, 2000, **160**, 1169-1176.
- BLAIS J.M., SCHLINDLER D.W. et MUIR D.C.G. - *Accumulation of persistent organochlorine compounds in mountains of Western Canada.* **Nature**, 1998, **395**, 585-588.
- BLALOCK J.E. - *The syntax of immune-neuroendocrine communication.* **Immunol. Today**, 1994, **15**, 504-511.
- BLAU J.N. - *Migraine : théories of pathogenesis.* **Lancet**, 1992, **339**, 1202-1207.
- BLOND O. - *L'imagerie cérébrale à cœur ouvert.* **La Recherche**, 2001, n° **348**, 20-21.
- BLOND O. - *Aquaculture : naissance d'un géant.* **La Recherche**, 2002, n° **355**, 84-85.
- BLOSTIN R. — *Diététique et pathologies subaiguës ou chroniques chez le chien.* **Aesculape**, 1999, suppl. n° **21**, 64-68.
- BLUME-JENSEN P. et HUNTER T. - *Oncogénie kinase signalling.* **Nature**, 2001, **411**, 355-365.
- BODIER C, LENOIR P., MALVY J. et coll. - *Autisme et pathologies associées. Étude clinique de 295 cas de troubles envahissants du développement.* **Presse Med.**, 2001, **30**, 1199-1203.
- BOEHM T., FOLKMAN J., BROWDER T. et coll. - *Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance.* **Nature**, 1997, **390**, 404-407.
- BOGOMOLETZ W.V. - *Les colites microscopiques (colite collagène, colite lymphocytaire et autres formes) : un concept nosologique unitaire.* **Gastroentérol. Clin. Biol.**, 1996, **20**, 835-837
- BOISSAVY-VINAU M. - *L'ozone des villes et l'ozone des champs.* **La Recherche**, 1995, **26**, 86-87.
- BOISSEL J.P. - *Essais cliniques. Avant-propos.* **Rev. Prat.**, 2000, **50**, 827-828.
- BOISSON M. et AROCK M. - *Mastocytes et mastocytoses.* **Hématologie**, 1999, **5**, 348-360.
- BOKAERT J. - *Les récepteurs membranaires.* **La Recherche**, 1986, **17**, 892-900.
- BOLAY H., REUTER U., DUNN A.K. et coll. - *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model.* **Nature Med.**, 2002, **8**, 136-142.
- BOLIN B. - *The Kyoto negotiations on climate change : A science perspective.* **Science**, 1998, **279**, 330-331.
- BOLLI G.B. et FANELLI C.G. - *Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia.* **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, 1999, **28**, 467-493.
- BONDIL A. — *L'alimentation actuelle et ses conséquences.* In La méthode Kousmine. **1 vol.**, 1989, **Jouvence édit. Onex/Genève**, 23-45.
- BONFILS P. - *Le traitement médical de la polyposse nasosinusienne. Étude prospective sur une série de 181 patients.* **Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac**, 1998, **115**, 202-214.
- BONJEAN A. et PICARD E. - *Les céréales à paille. Origine, histoire, économie, sélection.* **1 vol.**, 1990, **Softword/ITM édit. Poitiers**, 205 pages.
- BONNET J. - *L'athérosclérose : un défi commun du biologiste et du clinicien.* **Médecine/Sciences**, 2001, **17**, 151-154.
- BONNET J. — *Différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires : implication physiopathologique.* **Rev. Mal. Respir.**, 2001, **18**, 1S9-1S11.
- BONNET J. et MODIGLIANI P. - *Traitement médical de la maladie de Crohn.* **Médecine Thérapeutique**, 1996, **2**, 762-767.
- BORALEVI F. et TAIEB A. - *Physiopathologie de l'histiocytose langerhansienne.* **Ann. Dermatol. Vénérolog.**, 1998, **125**, 856-859.

- BORCH-JOHNSEN K., JONER G., MANDRUP-POULSEN T. et coll. - *Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis.* **Lancet**, 1984,2,1083-1086.
- BORNSCHEIN S., FORSTL H. et ZILKER T. - *Idiopathic environmental intolerances (formerly multiple chemical sensitivity) psychiatry perspectives.* **J. Intern. Med.**, 2001,250,309-321.
- BOROTTO E., NAVEAU S. et CHAPUT J.C. - *Les colopathies fonctionnelles : profil du colopathe et thérapeutique.* **Gazette Médicale**, 1995,102, n° 37, 8-12.
- BOTTAZZO CF., PUJOL-BORRELL R., HANAFUSA T. et coll. - *Rôle of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine auto-immunity.* **Lancet**, 1983,2,1115-1118.
- BOTTAZZO CF., TODD L., MIRAKIAN R. et coll. - *Organ-specific auto-immunity : A 1986 overview.* **Immunol. Rev.**, 1986,94,137-169.
- BOUCHE P., MAISONOBE T. et LE FORESTIER N. - *Conduite à tenir devant une poly-neuropathie.* **Rev. Neurol.**, 1998,154,552-556.
- BOUDET M. - *Le lait maternel : production et constitution.* **Bulletin AMKI**, 1993a, n°5,3-8.
- BOUDET M. - *Le lait animal et les produits laitiers. Pour quelle santé ?* **Bulletin AMKI**, 1993b, n° 6,14-19.
- BOUDET M. - *AGPI w3/w6 - grossesse, accouchement, allaitement.* **Bulletin AMKI**, 1997, n° 18,13-20.
- BOUDET M. - *La santé passée à tabac.* **Bulletin AMKI**, 1998, n° 22,11-15.
- BOUGEROL T. et SCOTTO J.C. - *Le déprimé : rémission ou guérison.* **L'Encéphale**, 1994,20,231-236.
- BOUGUERRA M.L. - *Pesticides : un débat chasse Vautre.* **La Recherche**, 1995, 26, 882-883.
- BOUHNIC Y., BENAMOUZIG R., RYBOJAD M. et coll. - *Manifestations systémiques associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.* **Gastroentérol. Clin.Biol.**, 1993,17,121-129.
- BOURRAIN J.L. et BEANI J.C. - *Urticair et œdème de Quincke.* **Rev. Prat.**, 1999, 49,2041-2048.
- BOUSQUET J., DEMOLY P., VIGNOLA M. et coll. - *Comprendre la maladie asthmatique.* **Médecine/Sciences**, 1999,15, 823-832.
- BOUTRON C. - *La mémoire des glaces.* **Pour la Science**, 1996, n° 228,34-41.
- BOYE J.P. - *Vies et morts des antibiotiques. Espoirs de renaissances.* 1 vol., 2000, **Médecis Entrelacs édit. (Orsay)**, 170 pages.
- BOYLE W. - *Syndrome de Gougerot-Sjôgren et appareil digestif.* **Rev. Rhum.**, 1999,66,10-12.
- BRANTUS J.F. et DELMAS P.D. - *Ostéoporose.* **Rev. Prat.**, 1997,47,917-922.
- BRENNAN P. et SILMAN A. — *Why the gender difference in susceptibility to rheumatoid arthritis ?* **Ann. Rheum. Dis.**, 1995,54,694-695.
- BRESSLER R.B. - *Pathophysiology of chrome urticaria.* **Immunol. Allerg. Clin. North Am.**, 1995,15,659-677.
- BRESSLER R. et JOHNSON D.G. - *Pharmacological régulation of blood glucose levels in non insulin dépendent diabetes mellitus.* **Arch. Intern. Med.**, 1997,157, 836-848.
- BRESSY J. - *Étude de la coprofloire anaérobie facultative de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde soumis ou non à un régime alimentaire.* **Thèse Pharmacie, Montpellier**, 1993,130 pages.
- BRIX T.H., CHRISTENSEN K., HOLM N.V. et coll. - *A population-based study of Graves'disease in Danish twins.* **Clin. Endocrinol.**, 1998,48,397-400.
- BROGARD J.M., BLICKLE J.F. et ROBILLART I. - *Heurs et malheurs des biguanides.* **Rev. Prat. Med. Gêner.**, 1996,10, n° 333,19-26.

- BROOKS DJ. - *Parkinson's disease. A single clinical entity ?* **QJVVied.**, 1995, 88, 81-91.
- BROUCKER T. (de) — *La classification des céphalées de l'International Headache Society (IHS)*. **Rev. Neurol.**, 2000, **156**, 187-191.
- BROUSSOLLE E. et THOBOIS S. - *Génétique et facteurs environnementaux de la maladie de Parkinson*. **Rev. Neurol.**, 2002, **158**, 7S11-7S23.
- BROWN J.C. - *An overview of gastrointestinal endocrine physiology*. **Endocr. Metab. Clin. North Am.**, 1993, **22**, 719-729.
- BROWN J.H., JARDETZKY T.S., GORGA J.C. et coll. - *Three dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1*. **Nature**, 1993, **364**, 33-39.
- BRUNE W. - *Ozone depletion. There's safety in numbers*. **Nature**, 1996, **379**, 486-487.
- BUCHSBAUM M.S. - *Schizophrenia : charting the circuits*. **Nature**, 1995, **378**, 128-129.
- BUCHWALD D. et GARRITY D. - *Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivities*. **Arch. Intern. Med.**, 1994, **154**, 2049-2053.
- BUCHWALD D. - *Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome : similarities and différences*. **Rheum. Dis. North. Amer.**, 1996, **22**, 219-243.
- BUEE L. et DELACOURTE A. - *La maladie d'Alzheimer : une tauopathie parmi d'autres ?* **Médecine/Sciences**, 2002, **18**, 727-736.
- BURGER G.C. - *La guerre du cru*. 1 vol., 1985, **Faloci Roger édit. Paris**, 221 pages.
- BURGER G.C. - *La guerre du cru*. 1 vol., 1988, **Orkos édit. Soisy-Bouy**, 284 pages.
- BURKE R.E. - *a synuclein and parkin : coming together of pièces in puzzle of Parkinson's disease*. **Lancet**, 2001, **358**, 1567-1568.
- BURNEY P. - *Air pollution and asthma : the dog that doesn't always bark*. **Lancet**, 1999, **353**, 859-860.
- BURSAUX E. - *Oui, le tabac est encore plus mauvais pour la santé que vous ne le pensiez !* **Médecine/Sciences**, 1994, **10**, 1318-1320.
- BUTLER D. - *BSE now a « European problem »*. **Nature**, 1996, **382**, 4.
- BUTNARU A. et SISTER D. - *La médecine antiaging.*, 1 vol., 2002, **Grancher édit. Paris**, 188 pages.
- Buus S., SETTE A., COLON S.M. et coll. - *The relation between major histocompatibility complex (MHC) restriction and the capacity of la tobind immunogenic peptides*. **Science**, 1987, **235**, 1353-1358.
- CABANES C., CAZENEUVE A. et REMY F. - *2,5 millimètres par an*. **La Recherche**, 2002, n° 355, 64-66.
- CADONI A., ZICCA A. et MANCARDI G.L. - *Schwann cell expression of HLA- DR antigen in peripheral neuropathies*. **Lancet**, 1986, **2**, 1282-1283.
- CAMBIER J. - *Le Parkinson traité par la L-dopa, les trente ans d'une maladie nouvelle*. **Presse Med.**, 1997, **26**, 1347-1349.
- CAMBIER J. - *Inventaire des dystonies*. **Presse Med.**, 1999, **28**, 293-297.
- CAMBON-THOMSEN A. et OHAYON E. - *Étude générale. Provinces françaises. II Analyse globale de l'ensemble des données*. **J. Genét. Hum.**, 1986, **34**, 93-94.
- CAPERTON E.M., HEIM-DUTHOY K.L., MATZKE G.R. et coll. - *Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double blind placebo controlled trial*. **Arch. Intern. Med.**, 1990, **150**, 1677-1682.
- CAPRON L. - *La régression de l'athérosclérose est-elle possible ?* **Presse Med.**, 1991, **20**, 1021-1022.

- CARILLO S., PARIÂT M., JARIEL-ENCONTRE I. et coll. - *Le catabolisme protéique intracellulaire : une fonction biologique majeure*. Partie 1 : les mécanismes de dégradation. **Médecine/Sciences**, 1995,**11**,723-734.
- CASTILLO M.J., SCHEEN A.J. et LEFEBVRE P.J. - *Amylin/islet amyloid polypeptide : biochemistry, physiology, physiopathology*. **Diabètes Metab.**, 1995, **21**, 3-26.
- CATASSI C, GUERRIERI A., BARTOLOTTA E. et coll. - *Antigliadin antibodies at onset of diabète in children*. **Lancet**, 1987,**2**, 158.
- CATHEBRAS P., LAUWERS A. et ROUSSET H. - *La fibromyalgie. Une revue critique*. **Ann. Med. Interne**, 1998,**149**,406-414.
- CATTEAU B. - *Dermatite atopique : épidémiologie et données cliniques actuelles*. **Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.**, 2002,**42**,373-377.
- CAUDIE C, VIAL C, PETIOT P. et coll. - *Détection des autoanticorps antigangliosides par immunodot-blot : intérêt dans le diagnostic des neuropathies périphériques auto-immunitaires*. **Ann. Biol. Clin.**, 1999,**57**, 579-588.
- CAVENEY W. et WHITE R. - *Anomalies génétiques et cancers*. **Pour la Science**, 1995, n° **211**,60-68.
- CERF M. - *Microécologie intestinale*. **Encycl. Med. Chir. Estomac Intestin**, 1991, **9000 B20,8**.
- CERF M. - *Diarrhées aiguës bactériennes. Aspects physiopathologiques*. Sem. **Hop. Paris**, 1993,**69**,1454-1464.
- CERF-BENSUSSAN N., JARRY A., BROUSSE N. et coll. - *Système immunitaire associé à l'intestin*. **Encycl. Med. Chir. Estomac Intestin**, 1991,**9000 B30,10**.
- CHAGNON A. - *Hyperuricémies et crises de goutte*. **Concours Med.**, 2000, **122**, 2486-2488.
- CHAMBOLLE M. - *Additifs alimentaires. Dans Alimentation et nutrition humaines. (H.Dupin et JLCuq)*, **1vol.**, 1992,**ESFédit.Paris**, 1377-1391.
- CHANG A., TOURTELLOTTE W.W., RUDICK R. et coll. - *Premyalinating oligodendrocytes in chronic lésions of multiple sclerosis*. **N. Engl. J. Med.**, 2002,**346**,165-173.
- CHARLESWORTH E.N. - *The spectrum of urticaria : ail that urticates may not be urticaria*. **Immunol. Allerg. Clin. North. Am.**, 1995,**15**,641-657.
- CHAZERAIN P. et ZIZA J.M. - *Goutte*. **Rev. Prat.**, 1998,**48**,1453-1456.
- CHAZOULLERES O. - *Maladies auto-immunes des voies biliaires*. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, 2001,**25**, B1 13-B116.
- CHECLER F., ALVES DA COSTA C, DUMANCHIN-NJOCK C. et coll. - *Métabolisme du précurseur du peptide amyloïde et présénilines*. **Médecine/Sciences**, 2002,**18**, 717-724.
- CHEESEMAN K.H. et SLATER T.F. - *An introduction to free radical biochemistry*. **Br. Med. Bull.**, 1993,**49**,481-493.
- CHEVALIER X. - *Le cartilage arthrosique*. **Presse Med.**, 1998,**27**,81-87.
- CHIVOT M. - *L'acné : physiopathologie et clinique*. **Rev. Prat.**, 1993, **43**, 2329-2336.
- CHIZZOLINI C, RASCHI E., REZZONICO R. et coll. - *Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis*. **Arthritis Rheum.**, 2002,**46**,1602-1613.
- CHNEIWEISS H. - *Les astrocytes contrôlent la neurogénèse dans le système nerveux central adulte*. **Médecine/Sciences**, 2002,**18**,1065-1066.
- CHODAK G.W. - *Comparing treatments for localized prostate cancer. Persisting uncertainty*. **JAMA**, 1998,**280**,1008-1010.
- CHOU C.T., UKSILA J. et TOIVANEN P. - *Enterobacterial antibodies in chinese patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. **Clin. Exp. Rheumatol.**, 1998,**16**,161-164.

- CLAVERIE J.M. - *Immunologie 1989 : la révolution peptidique*. **Médecine/Sciences**, 1990,6,367-376.
- CLAVERIE J.M. - *What if there are only 30 000 human genes*. **Science**, 2001, **291**, 1255-1257.
- CLIFFORD C. et KRAMER B. - *Diet as risk and therapy for cancer*. **Med. Clin. North Am.**, 1993,77,725-744.
- COHEN J.J. - *Apoptosis*. **Immunol. Today**, 1993,14,126-130.
- COHEN P. et GUILLEVIN L. - *Périartérite noueuse*. **Rev. Prat**, 2000, 50, 1010-105.
- COHEN-SOLAL M. et DE VERNEJOUL M.C. - *Cytokines et ostéoporose*. **Rev. Rhum.**, 1996, 63, 89-92.
- COLCHER A. et SIMUNI T. - *Clinical manifestations of Parkinson's disease*. **Med. Clin. North Amer.**, 1999,83,327-347.
- COLGAN S.P., RESNICK M.B., PARKOS C.A. et coll. - *IL-4 directly modulâtes function of a model human intestinal epithelium*. **J. Immunol.**, 1994, **153**, 2122-2129.
- COLLÈGE DES ENSEIGNANTS DE DERMATOLOGIE - *Eczéma de contact : physiopathologie, diagnostic, étiologie, évolution, traitement*. **Ann. Dermatol. Vénérolog.**, 2000,**127**, A53-A58.
- COLLIGNON A. - *L'écosystème microbien digestif*. **Officiel Santé**, 2000, n° **11**, 30-33.
- COLOMBANI J. - *HLA. Le complexe majeur de présentation et d'histocompatibilité humain. Fonctions immunitaires et applications médicales*. 1 vol., 1993, **John Libbey Eurotext édit Paris**, 285 pages.
- COLOMBEL J.F. et GOWER-ROUSSEAU C. - *Étiologie de la maladie de Crohn. Données actuelles*. **Presse Med.**, 1994,23, 558-560.
- COLTEY B., LANTUEJOUL S. et PISON C. - *Bronchopneumopathie chronique obstructive*. **Rev. Prat.**, 2002,52,657-669.
- COMBY B. - *Nature contre SIDA*. 1 vol., 1989, **Éditions du Soleil édit. Chêne-Bourg/Genève**, 278 pages.
- COMPSTON A. et COLES A. - *Multiple scleriosis*. **Lancet**, 2002,**359**,1221-1231.
- CONCATO J., SHAH N. et HORWITZ R.I. - *Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs*. **N. Engl. J. Med.**, 2000, 342,1887-1992.
- CONFRAVEUX C. - *Sclérose en plaques : épidémiologie, diagnostic, évolution, pronostic*. **Rev. Neurol.**, 1999,**155**,186-191.
- CONFRAVEUX C., HUTCHINSON M., HOURS M. et coll. - *Sclérose en plaques et grossesse : aspects cliniques*. **Rev. Prat.**, 1993,43, 2269-2277.
- COOK P.J. et LIP G. Y. H. - *Infectious agents and atherosclerotic vascular disease*. **Q J J V I ed.**, 1996, 89,727-735.
- COPANI A., CONDORELLI F., CARUSO A. et coll. - *Mitotic signaling by b amyloid causes neuronal death*. **FASEB J.**, 1999,**13**, 2225-2234.
- CORDESSE R. - *Les méthodes utilisées pour l'élevage des animaux*. **Communication personnelle**, 1994.
- CORDIER J.F. - *La sarcoïdose : pour la pratique*. **Rev. Prat.**, 1994, 44, 2064-2066.
- COREY L. et HOLMES K.K. - *Therapy far human immunodeficiency virus infection. What hâve we learned ?* **N. Engl. J. Med.**, 1996,**335**,1142-1144.
- COSSA D. - *Poissons au mercure : une spécialité redoutable*. **La Recherche**, 1995, 26,688-689.
- COSTA D.C., TANNOCK C. et BROSTOFF J. - *Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome*. **Q J J V I ed.**, 1995,88,767-774.
- COTTIN V. - *Fibrogénèse pulmonaire. Évolution des concepts et données nouvelles*. **Rev. Mal. Respir.**, 2002,**19**,4S44-4S49.
- COTTIN V. - *Traitement de la fibrose pulmonaire*. **Presse Med.**, 2002,**31**,1613-1623.

- COUSIN F., VINCENT L., FRAPPAZ A. et coll. - *Le trafic cellulaire dans l'eczéma allergique de contact et dans la dermatite atopique. Quelle différence ?* **Rev. Fr. AUergol. Immunol. Clin.**, 2000,40,404-405.
- COUZIN J. - *Aging research : tow'-calorie diets may slow monkeys' aging.* **Science**, 1998,282,1018.
- COWDERY J.S., CHACE J.H., YI A.K. et coll. - *Bacterial DNA induces NK cells to produce IFN-g in vivo and increases the toxicity of lipopolysaccharides.* **J. Immunol.**, 1996,156,4570-4575.
- CRAMPETTE L. - *Polypose nasosinusienne.* **Presse Med.**, 2001, **30**, n° 39.40, Cahier 2,44-50.
- CREPEL F. et LEMAIRE G. - *Le monoxyde d'azote.* **Médecine/Sciences**, 1995, 11, 1639-1642.
- CRISTOPHERS E. et KIENE P. - *Guttate and plaque psoriasis.* **Dermatol. Clin.**, 1995, 13,751-756.
- CROSSMAN D.C. - *More problems with the endothelium.* **QJVVied.**, 1997,90,157-160.
- CRYER P.E. - *Symptoms ofhypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness.* **Endocrinol. Metab. Clin. North Am**, 1999,28,495-500.
- CSILLAG C. - *Fibromyalgia : the Copenhagen déclaration.* **Lancet**, 1992, 340,663-664.
- CUKIER J. - *Cancer localisé de la prostate. Un plaidoyer pour la pondération.* **Concours Médical**, 1997,119,24-31.
- CUMMINGS J.H. et BINGHAM S.A. - *Diet and the prévention of cancer.* **Br. Med. J.**, 1998,317,1636-1640.
- CUPILLARD V. - **Sans gluten naturellement, 1 vol.**, 2002, **La Plage édit. Tressan**, 128 pages.
- CUQ J.L. et GUILBERT D. - *Cuisson et conservation des aliments.* In Alimentation et Nutrition humaines, 1992, **ESF édit. Paris**, 1183-1234
- CUQ J.L. et LORIENT D. - *Influence de traitements technologiques sur la valeur nutritionnelle des protéines alimentaires.* In Aspects nutritionnels des constituants des aliments. Influence des technologies. 1 vol., 1992, **Lavoisier Tec et Doc édit. Paris**, 41 pages.
- CURTAY J.-P. et SOUCCAR T. - *Le programme de longue vie*, 1 vol., 1999, **Seuil édit. Paris**, 309 pages.
- CZAJA A.J. - *The variant forms of auto-immune hepatitis.* **Ann. Intern. Med.**, 1996,125,588-598.
- DAMIER P. - *Lésions neurochimiques et mécanismes de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson.* **Médecine Thérapeutique**, 1997,3,182-186.
- DANCHIN A. - *L'étrange monotonie des récepteurs membranaires.* **La Recherche**, 1987,18,262-264.
- DANESH J., COLLINS R. et PETO R. - *Chronic infections and coronary heart disease : Is there a link ?* **Lancet**, 1997,350,430-436.
- DANG P. - *Quels sont les vrais agents cancérogènes ?* **Presse Med.**, 1990,19,1922.
- DAPOIGNY M. - *Troubles fonctionnels intestinaux.* **Rev. Prat.**, 46,1265-1270.
- DARLINGTON L.G., RAMSEY N.W. et MANSFIELD J. - *Placebo controlled, blind study ofdietary manipulation therapy in rheumatoid arthritis.* **Lancet**, 1986,1,236-238.
- DARLINGTON L.G. - *Dietary therapy for arthritis.* **Rheum. Dis. Clin. North. Amer.**, 1991,17,273-285.
- DARLINGTON L.G. et RAMSEY N.W. - *Diets for rheumatoid arthritis.* **Lancet**, 1991, **338**,1209.
- DARMAUN D. - *Intestin et métabolisme de la glutamine.* **Médecine/Sciences**, 1993, 9, 884-890.
- DARTIGUES J.F., BERR C., HELMER C. et LETENNEUR L. - *Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer.* **Médecine/Sciences**, 2002,18,737-743.

- DA SILVA J.A.P., LARBRE J.P., SPECTOR T.D. et coll. - *Protective effect of androgens against inflammation induced cartilage degradation in male rodents.* **Ann. Rheum. Dis.**, 1993,52,285-291.
- DAUSSET J. et PLA M. - *HLA. Complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme.* 1 vol., 1985, Flammarion édit. Paris, 414 pages.
- DAUTZENBERG B. et LAGRUE G. - *Tabagisme.* **Rev. Prat.**, 2001,51,877-882.
- DAVIES T., MARIANS R. et LATIF R. - *The TSH receptor reveals itself.* **J. Clin. Invest.**, 2002,110,161-164.
- DAVIES T.F. — *Editorial : the thwotropin receptors spread themselves around.* **J. Clin. Endocr. Metab.**, 1994,79,1232-1233.
- DAVIS M.K. - *Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence.* **Pediatr. Clin. North. Amer.**, 2001,48,125-141.
- DAY C.P. - *Non-alcoholic stéatohepatitis (NASH) : where are we now and where we going ?* **Gut**, 2002,50, 585-588.
- DAY R. - *Adverse reactions to TNF- α inhibitors in rheumatoid arthritis.* **Lancet**, 2002,359,540-541.
- DEARNALEY D.P. et MELIA J. - *Early prostate cancer : to treat or not to treat.* **Lancet**, 1997,349,892-893.
- DEBRY G. - *Effets des micro-ondes sur la santé des consommateurs et sur la valeur nutritionnelle des aliments.* **Rev. Prat. Med. Gêner.**, 1992, 6,63-66.
- DEGOS L., CHOMIENNE C, ABITA J.P. et coll. - *Une cellule maligne peut-elle devenir normale ?* **Médecine/Sciences**, 1985,1,42-46.
- DEGOS L. - *Un concept nouveau : le traitement par différenciation de la cellule maligne de l'homme.* **Bull. Acad. Natl. Med.**, 1995,179, 1689-1700.
- DEIGHTON C.M., WALKER D.J., GRIFFITHS I.D. et coll. - *The contribution of HLA to rheumatoid arthritis.* **Clin. Genêt.**, 1989,36,178-182.
- DEIGHTON C.M., WENTZEL J., CAVANATH G. et coll. - *Contribution of inherited factors to rheumatoid arthritis.* **Ann. Rheum. Dis.**, 1992a, 51,182-185.
- DEIGHTON C.M., GRAY J.W., BINI A.J. et coll. - *Anti proteus antibodies in rheumatoid arthritis same-sexed sibships.* **Br. J. Rheum.**, 1992b, 31,241-245.
- DELANOË P. et DE PROST Y. - *Traitement de l'acné.* **Arch. Pédiatr.**, 1997,4,1139-1143.
- DELAPORTE E., GÉNIAUX M., LACOUR J.P. et coll. - *Urticairre et œdème de Quincke.* **Ann. Dermatol. Vénérolog.**, 2002,129,2S83-2S89.
- DELARUE J. - *Physiopathologie du diabète non insulino dépendant.* *Amer. Assoc. Diabetology (Congrès de Sydney).* 1 vol., 1991, Laboratoire Servier édit. Neuilly-sur-Seine, 133-149.
- DELCOURT C. - *Les troubles de la vision liés à l'âge.* **Pour la Science**, 2002, n° 292, 38-45.
- DELPECH M. - *Des protéines amyloïdes aux amyloses.* **Rev. Prat.**, 1997, 47, 1761-1766.
- DEMOTZ S., GREY H.M. et SETTE A. - *The minimal number of class II MHC antigen complexes needed for T cell activation.* **Science**, 1990, 249,1028-1030.
- DENERY-PAPINI S., POPINEAU Y. et GUEGUEN J. - *Implication des protéines de céréales dans la maladie coéiliaque.* **Cah. Nutr. Diet.**, 2001,36,43-51.
- DENJEAN A. - *Les bases d'une alimentation saine.* *In La méthode Kousmine.* 1 vol., 1989, Jouvence édit. Onex/Genève, 47-60.
- DENMAN A.M., MITCHELL B. et ANSELL B.M. - *Joint complaints and food allergy disorders.* **Ann. Allergy**, 1983,51, 260-263.
- DENNELL R.W. - *L'origine de l'agriculture en Europe.* **La Recherche**, 1986, 17, 480-488.
- DEREURE O. et GUILHOU J.J. - *Pourquoi fait-on un psoriasis ?* **Rev. Prat. Med. Générale**, 1995,9, n° 309,27-30.

- DEROUESNE C. et LACOMBLEZ L. - *Diagnostic de la maladie d'Alzheimer à la phase prédéméntielle : possibilité et utilité*. **Presse Med.**, 2000,29,1663-1669.
- DESPAUX J., TOUSSIROT E. et WENDLING D. - *Bronchectasies et polyarthrite rhumatoïde. Fréquence et aspects étiopathogéniques. Revue de la littérature*. **Rev. Med. Interne**, 1997,18,144-152.
- DHARANCY S., TALBODEC N., ASSELAH T. et coll. - *La synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite (SAPHO), une manifestation extradiigestive rare de la maladie de Crohn. Présentation d'un cas et revue de la littérature*. **Gastroentérol. Clin. Biol.**, 1998,22,240-243.
- DHENAIN M., LEHERICY S. et DUYCKAERTS C. - *Le diagnostic : de la neuropathologie à l'imagerie cérébrale*. **Médecine/Sciences**, 2002,18,697-708.
- DHIVERT-DONNADIEU H. et BOUSQUET J. - *Pollinoses*. **Rev. Prat.**, 1996, 46, 942-948.
- DI-CROCE L., RAKER V.A., CORSARD M. et coll. - *Methyl transferase recruitment and DNA hypermethylation of target promoters by an oncogenic transcription factor*. **Science**, 2002,295,1079-1082.
- DI MAI H.P., PORTA S., WIRNSBERGER G. et coll. - *Daily oral magnésium supplementation suppress bone turnover in young adult nulls*. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 1998,83,2742-2748.
- DOHAN F.C. - *Schizophrenia and neuroactive peptides front food*. **Lancet**, 1979, 1,1031.
- DOHOLLOU N. - *Les cancers les plus fréquents en 1995*. **Gazette Médicale**, 1995, 102, n° 21, 8-12.
- DONOHUE J.O. et WILLIAMS R. - *Primary biliary cirrhosis*. **QJVMed.**, 1996, 89,5-13.
- DONOVAN J.M. - *Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis*. **Gastroentérol. Clin. North Amer**, 1999,28,75-97.
- DORDAIN G. - *Quels sont les mécanismes de la migraine et les modes d'action des antimigraineux ?* **Concours Médical**, 1999,121, 1217-1218.
- DORMONT D. - *Les agents transmissibles non conventionnels ou prions*. **Rev. Prat.**, 1994,44,882-887.
- DORMONT D. et BURSAUX E. - *L'encéphalopathie spongiforme bovine : commentaires sur un cyclone*. **Médecine/Sciences**, 1996,12,673-675.
- DOUTRE M.S., MATHELIER-FUSADE P., MEYNADIER J. et coll. - *Quoi de neuf dans l'urticaire chronique ?* **Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.**, 2000, 40, 560-571.
- DOWSETT M. et HOWELL A. - *Breast cancer : aromatase inhibitors take on Tamoxifen*. **Nature Med.**, 2002,8, 1341-1344.
- DREVETS W.C. - *Functional neuroimaging studies of depression : the anatomy of melancholia*. **Annu. Rev. Med.**, 1998,49, 341-361.
- DRIEU F. - *Étude comparative des huiles*. **Bulletin AMKI**, 1991, n° 1,16-19.
- DRIEU-GERVOIS F. - *La réaction de Maillard*. **Bulletin AMKI**, 1994, n° 7,2-6.
- DUBOIS B. et DEWEER B. - *Maladie d'Alzheimer : les égarements progressifs de la pensée*. **La Recherche**, 1997, N° 303,62-67.
- DUCHÉ A. - *Les mastocytoses systémiques*. **Presse Med.**, 1999,28, 1955-1958.
- DUCHÊNE F., BERTHIER S., DE WAZIÈRES B. et coll. - *Maladie de Behçet avec manifestations cardiaques et pulmonaires*. **Presse Med.**, 1998,27,1674-1676.
- DUCLOS-VALLÉE J.C., JOHANET C., SEBAGH M. et coll. - *Hépatites auto-immunes. Aspects physiopathologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques*. **Ann. Med. Interne**, 2001,152,371-382.
- DUCLUZEAU R. - *Quoi de neuf dans l'écosystème bactérien du tube digestif ?* **Euromédecine 93**, Montpellier le Corum du 10 au 13 novembre 1993, 27-28.
- DUHARD-BROHAN E. - *Psoriasis unguéal*. **Ann. Dermatol. Vénérolog.**, 1999, 126, 445-449.

- DUNNETT S.B. et BJORKLUND A. - *Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease*. **Nature**, 1999,399, A32-A39.
- DUPIN H. et HERCBERG S. - *Les déficiences minérales ou vitaminiques dans les situations d'abondance*. Dans Alimentation et Nutrition humaines. (H. Dupin et J.-L. Cuq), 1 vol., 1992, **ESF édit. Paris**, 51-65.
- DUPIN H. et LEYNAUD-ROUAUD C. - *Évolution de la consommation des divers aliments en France au cours des dernières décennies. Comparaison avec d'autres pays*. Dans Alimentation et Nutrition humaines. (H. Dupin et J.-L. Cuq), 1 vol., 1992, **ESF édit. Paris**, 51-65.
- DUYCKAERTS C., COLLE M.A., DELATOUR B. et coll. - *Les stades précoces de la maladie d'Alzheimer : neuropathologie*. *Rev. Neurol.*, 1999,155, 393.
- EASTERLING D.R., MEEHL G.A., PARMESAN C. et coll. - *Climate extrêmes : observations, modeling and impacts*. **Science**, 2000,**289**,2068-2074.
- EATON S.B. et KONNER M. - *Paleolithic nutrition. A considération of its nature and current implications*. **N. Engl. J. Med.**, 1985,**312**,283-289.
- EBRINGER R. — *Possible mechanisms : the clinical évidence for klebsiella infection. Immunogenetics in Rheumatology*. International Congress Séries 602, 1982, **Excerpta Médica édit.**, 207-209.
- EBRINGER R. - *The cross tolérance hypothesis, HLA-B27 and ankylosing spondylitis*. **Br. J. Rheum.**, 1983,**22**,53-66.
- EBRINGER A., PTASZYNSKA T., CORBETT M. et coll. - *Antibodies to proteus in rheumatoid arthritis*. **Lancet**, 1985,2, 305-307.
- EGGER J., CARTER C.M., WILSON J. et coll. - *Is migraine food allergy ?* **Lancet**, 1983,2,865-868.
- EISINGER J., PLANTAMURA A. et AYAVOU T. - *Glycolysis abnormalities in fibromyalgia*. **J. Amer. Coll. Nutr.**, 1994,13,144-148.
- EISINGER J. - *Myalgia '96. Editorial : nouveaux traitements médicamenteux*. **Lyon Méditerranée Med.**, 1996,32,2129.
- EKSIOGLU-DEMIRALP E., DIRESKENELI H., KIBAROGLU A. et coll. - *Neutrophil activation in Behçet's disease*. **Clin. Exp. Rheumatol.**, 2001, 19, suppl. 24, S19-S24.
- ELLING P., OLSSONA T. et ELLING H. - *Synchronous variations of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in différent régions of Danemark : association with épidémies of Mycoplasma pneumoniae infections*. **Rheumatology**, 1996, 23,112-119.
- ENSERINK M. — *Bioethics : Helsinki's new clinical rules : fewer placebos, more disclosures*. **Science**, 2000,**290**,418-419.
- ERLINGER S. et BENHAMOU J.P. - *La cirrhose biliaire primitive*. **Médecine/Sciences**, 1994,10,528-535.
- ESNAULT V.L.M. — *Atteinte rénale au cours des vascularites avec anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ACP)*. *Presse Med.*, 2001, 30, 1122-1125.
- EVAN G.I., BROWN L., WHITE M. et coll. - *Apoptosis and the cell cycle*. **Curr. Op. Cell. Biol.**, 1995,7,825-834.
- EVENGARD B., SHACTERLE R.S. et KOMAROFF A.L. - *Chronic fatigue syndrome : new insights and old ignorance*. **J. Intern. Med.**, 1999,**246**,455-469.
- EYMARD B. et CHILLET P. - *Myasthénie auto-immune : données physiopathologiques récentes*. **Presse Méd.**, 1997,**26**,872-879.
- EZZEL C. - *Au-delà du génome*. **Pour la Science**, 2000, n° 275,52-56.
- FABIEN N. et ROUSSET H. - *Diagnostic immunologique des sclérodémies*. **Path. Biol.**, 2002,50,243-255.

- FAGIOLO IL, PAGANELLI R., OSSI E. et coll. - *Intestinal permeability and antigen absorption in rheumatoid arthritis. Effects of acetylsalicylic acid and sodium chromoglycate.* **Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.**, 1989,**89**,98-102.
- FAGOT-CAMPAGNA A., NARAYAN K.M.V. et IMPERATORE G. - *Type 2 diabète in children.* **Br. Med. J.**, 2001,**322**,377-378.
- FAIRCLOUGH P.D., HEGARTY J.E., SILK D.B. et coll. - *Comparisons of the absorption of two protein hydrolysates and their effects on water and electrolyte movements in the human jejunum.* **Gut**, 1980,**21**, 829-834.
- FARNIER M. - *Ce qui a changé dans la prise en charge des hyperlipidémies.* **Concours Médical**, 2002,**124**,27-28.
- FARRELL R.J. et KELLY C.P. - *Celiac sprue.* **N. Engl. J. Med.**, 2002, **346**, 180-188.
- FAURE H. et FAVIER A. - *Rôle biochimique et intérêt physiopathologique des oligo-éléments.* **Rev. Fr. Lab.**, 1988, n° 177,74-82.
- FAURE M. - *Acné. Étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement.* **Rev. Prat.**, 1993,**43**,1301-1305.
- FAVROT M.-C. - *La cellule cancéreuse.* **Rev. Prat.**, 1997,**47**,1029-1036.
- FEIGHERY C. - *Coeliac disease.* **Br. Med. J.**, 1999,**319**,236-239.
- FELDMANN M. et MAINI R.N. - *Anti TNF- α therapy of rheumatoid arthritis : what have we learned ?* **Annu. Rev. Immunol.**, 2001,**19**,163-196.
- FÉLIX B. et GÉNIAUX M. - *Urticaire et œdème de Quincke.* **Rev. Prat.**, 1996, **46**, 615-622.
- FENELON G. - *Maladie de Parkinson.* **Rev. Prat.**, 1996,**46**,2137-2144.
- FERRARA P., ACQUAVIVA C, BOSSIS G. et coll. - *Protéolyse intracellulaire et tumorigénèse.* **Médecine/Sciences**, 2001,**17**,5-13.
- FERRIBY D., DE SEZE J., STOJKOVIC T. et coll. - *Manifestations cliniques et approche thérapeutique de la neurosarcoïdose : 40 cas.* **Rev. Neurol.**, 2000, **156**,965-975.
- FIELDS R.D. et STEVENS-GRAHAM B. - *New insights into neuron-glia communication.* **Science**, 2002,**298**,556-562.
- FIOCCHI C. - *Inflammatory bowel disease : etiology and pathogenesis.* **Gastroenterology**, 1998,**115**,182-205.
- FIORAMONTI J., BUENO L., DELVAUX M. et coll. - *Les anciens et nouveaux concepts physiopathologiques du syndrome de l'intestin irritable.* **Gastroenterol. Clin. Biol.**,2001,**25**,C34-C41.
- FLOCH M.H. et MOUSSA K. - *Probiotics and dietary fiber. The clinical coming of age of intestinal microecology.* **J. Clin. Gastroenterol.**, 1998, **27**,99-100.
- FOLLEZOU J.Y., EMERIT J. et BRICAIRE F. - *Maladies neurodégénératives : rôle des espèces activées de l'oxygène et de l'apoptose.* **Presse Méd.**, 1999,**28**,1661-1666.
- FONTANA A. et MEUNIER P.J. - *La maladie osseuse de Paget.* **Concours Médical**, 2001,**123**,2351-2354.
- FONTANA L., CHAMOIX A. et ACHARD D. - *Le syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques : 5 observations.* **Presse Méd.**, 1999,**28**,1816-1818.
- FORMAND D. - *Méat and cancer.* **Lancet**, 1999,**353**,686-687.
- FOSTER J. - *Shrimp and salmon farming.* **Science**, 1999,**283**,639-640.
- FOUCARD T., BENNICH H., JOHANSSON S.G.O. et coll. - *Human antibodies to bovine γ -globulin. Occurrence in immunological disorders and influence on allergy radio-immunoassays.* **Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.**, 1975,**48**,812-823.
- FOURNIE B. - *Le territoire enthésique, une approche élargie du concept d'enthèse.* **Presse Méd.**, 1993,**22**,1767-1769.
- FOURNIE B. - *Qu'est-ce que le rhumatisme psoriasique ?* **Rev. Rhum.**, 2002, **69**, 601-603.

- FOURNIER M. - *Histoire naturelle de la maladie bronchique : les BPCO*. **Rev. Pneumol. Clin.**, 1998,**54**, S6-S8.
- FOX R.I., BUMOL T., FANTOZZI R. et coll. - *Expression of histocompatibility antigen HLA-DR by salivary gland epithelial cells in Sjogren's syndrome*. **Arthritis Rheum.**, 1986,**29**,1105-1111.
- FRADIN J. - *L'alimentation hypotoxique*. **Énergie Santé**, 1991, n° **13**,7-19.
- FRADIN J. - *Détoxication : les risques de l'amaigrissement*. **Énergie Santé**, 1991, n° **14**,7-17.
- FRANCES C. - *Manifestations cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet*. **Ann. Med. Interne**, 1999,**150**,535-541.
- FRANCK N. et GEORGIEFF N. - *Hypothèses neurodéveloppementales de la schizophrénie*. **Rev. Prat.**, 2002,**52**[^] 1202-1207.
- FRANCOU B., RIBSTEIN P. et POUYAUD B. - *La fonte des glaciers tropicaux*. **La Recherche**, 1997, n° **302**, 34-37.
- FRENCH-CONSTANT C. - *Pathogenesis of multiple sclerosis*. **Lancet**, 1994, **343**, 271-275.
- FREXINOS J. - *Troubles fonctionnels intestinaux. Diagnostic, traitement*. **Rev. Prat.**, 1993,**43**,493-496.
- FREZAL J., REY J. et REY F. - *Contrôle génétique des enzymes*. **Ann. Biol. Clin.**, 1974,**32**,379-383.
- FRIDKIS-HARELI M., NEVEU J.M., ROBINSON R.A. et coll. - *Binding motifs of copolymer 1 to multiple sclerosis and rheumatoid arthritis-associated HLA-DR molécules*. **J. Immunol.**, 1999,**162**,4697-4701.
- FRITH CD. - *Vers une géographie de la schizophrénie*. **La Recherche**, 1996, n° **289**,108-113.
- FROSSARD J.L. et HADENGUE A. - *Pancréatite aiguë : nouvelles données physiopathologiques*. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, 2001,**25**,164-176.
- GABIOUD F., CARREL J.P. et SAMSON J. - *Manifestations stomatologiques de la maladie de Crohn*. **Rev. Prat.**, 1999,**49**,1258-1260.
- GAJDOS Ph., CHILLET P., CLAIR B. et coll. - *Traitement de la myasthénie*. **Rev. Neurol.**, 1997,**153**,91-105.
- GALEZOWSKI N., NGUYEN T.B. et BLANCHE P. - *Sulfamethoxazole-trimethoprim therapy for polymyalgia rheumatica. Report of 5 cases*. **J. Rheumatol.**, 1997, **24**, 1451-1452.
- GALOCHA B., LAMAS J.R., VILLADANGOS J.A. et coll. - *Binding of peptides naturally presented by HLA-B27 to the differentially disease-associated B*2704 and B*2706 subtypes, and to mutants mimicking their polymorphism*. **Tissue Antigens**, 1996,**48**,509-518.
- GANZ T. - *Paneth cells. guardians of the gut cell hatchery*. **Nature Immunol.**, 2000,**1**,99-100.
- GARGOT D. et CHAUSSADE S. - *Retentissements et effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur l'intestin. Première partie : données expérimentales et effets physiopathologiques*. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, 1993, **17**, 485-491.
- GARRIC P. - *L'acidification source méconnue de nombreuses affections*. **Les Infos de TA.F.M.O.**, 1985, n° **18**,1-4.
- GASTER B. et HIRCH I.B. - *The effects of improved glycémie control on complications in type 2 diabète*. **Arch. Intern. Med.**, 1998,**158**,134-140.
- GAY J.-P. - *Le maïs*. **La Recherche**, 1987,**18**,459-466.
- GE CZY A.F., ALEXANDER K., BASHIR H.V. et coll. - *HLA-B27, klebsiella and ankylosing spondylitis : biological and chemical studies*. **Immunol. Rev.**, 1983,**70**, 23-50.

- GELB D.J., OLIVER E. et GILMAN S. - *Diagnostic criteria for Parkinson disease.* **Arch. Neurol.**, 1999,56,33-39.
- GENDRE J.-P., LUBOINSKI J., PRIER A. et coll. - *Anomalies de la muqueuse jéjunale et polyarthrite rhumatoïde : 30 cas.* **Gastroentérol. Clin. Biol.**, 1982, 6, 772-775.
- GENEREAU T. - *Maladie de Horton.* **Sang Thromb. Vaiss**, 2001,13,119-125.
- GEORGET M. - *Vaccinations : les vérités indésirables.*, 1 vol., 2002, **Dangles édit. Saint-Jean de Braye**, 383 pages.
- GERDING M.N., VAN DER MEER J.W.C., BROENINK M. et coll. - *Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves ophthalmopathy.* **Clin. Endocrinol.**, 2000,52,267-271.
- GERSHWIN M.E. et MACKAY I.R. - *New knowledge in primary biliary cirrhosis.* **Hosp. Practice**, 1995,30, n° 8,29-36.
- GESSAIN A. - *Virus oncogènes chez l'homme.* **Médecine Thérapeutique**, 2000, 6, 826-836.
- GHOSH S., SHAND A. et FERGUSON A. - *Ulcerative colitis.* **Br. Med. J.**, 2000, **320**, 1119-1123.
- GIBSON P.R. — *Anomalies cellulaires de l'épithélium au cours des maladies inflammatoires de l'intestin.* **Médecine/Sciences**, 1993,9,860-861.
- GIN R., BAILLET L. et RIGALLEAU V. - *Traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques oraux à l'insuline.* **Concours Médical**, 2002,124,244-248.
- GIRARD J. - *Insulinorésistance : quel rôle dans le diabète de type 2 ?* **Diabètes Métab.**, 1994,20,330-336.
- GJERTSEN H.A., LUNDIN K.E.A., SOLLID L.M. et coll. - *T cells recognize a peptide derived from a α -gliadin presented by the celiac disease-associated HLA-DQ ($\alpha 1^*0501, \beta 1^*0201$) heterodimer.* **Hum. Immunol.**, 1994,39,243-252.
- GLADMAN D.D. - *Psoriatic arthritis.* **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, 1998, **24**, 829-844.
- GLADSTONE G.J. - *Ophthalmologie aspects of thyroid related orbitopathy.* **Endocrinol. Metab. Clin. North Amer.**, 1998,27,91-100.
- GLAICHENHAUS N. - *Coopération entre oncogènes : fonctions des oncogènes immortalisants.* **Path. Biol.**, 1986,34,819-821.
- GLASS R.M. - *Treating dépression as a récurrent or chronic disease.* **JAMA**, 1999, 281,83-84.
- GODARD Ph., REDIER H., CHANEZ P. et coll. - *L'asthme est une maladie inflammatoire.* **Rev. Fr. Allergol.**, 1993,33,132-135.
- GOGGINS M., WHELAN A. et KELLEHER D. - *The immunology of celiac disease.* **Ann. Med. Interne**, 1996,147,40-48.
- GOGTAY N., GIEDD J. et RAPAPORT J.L. - *Brain development in healty, hyperactive, andpsychotic children.* **Arch. Neurol.**, 2002,59,1244-1248.
- GOLDENBERG D.L. - *Fibromyalgia : why such controversy.* **Ann. Rheum. Dis.**, 1995,54,3-5.
- GONZALES-ROCES S., ALVAREZ M.V., GONZALEZ S. et coll. - *HLA-B27 polymorphism and Worldwde susceptibility to ankylosing spondylitis.* **Tissue Antigens**, 1997,49,116-123.
- GOODWIN C.S. - *Gastric cancer and helicobacter pylori : the whispering killer ?* **Lancet**, 1993,342,507-508.
- GORARD D.A., HUNT J.B., PAYNE-JAMES JJ. et coll. - *Initial respon.se and subséquent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone.* **Gut**, 1993,34, 1198-1202.
- GOROCHOV G. et KARMOCHKPNE M. - *Apoptose.* **Rev. Med. Interne**, 1995,16,465-466.
- GOTTESFELD J.M., NEELY L., TRAUGER J.W. et coll. - *Régulation of gène expression by small molécules.* **Nature**, 1997,387,202-205.

- GOWER-ROUSSEAU C, COLOMBEL J.-F. et CORTOT A. - *Épidémiologie et génétique de la maladie de Crohn*. **Médecine Thérapeutique**, 1996,2,739-744.
- GRAHAM J. - *L'huile d'onagre*. 1 vol., 1985, Desclée de Brouwer édit. Paris, 123 pages.
- GRAHAM P., HALL-SMITH S.P., HARRIS J.M. et coll. - *A study of hypoallergenic diets and oral sodium chromoglycate in the management of atopic eczéma*. **Br. J. Derm.**, 1984,110,457-467.
- GRANFORS K., JALKANEN S., VON ESSEN R. et coll. - *Yersinia antigens in synovial fluid cells from patients with reactive arthritis*. **N. Engl. J. Med.**, 1989, 320, 216-221.
- GRANFORS K., KALKANEN S., LINDBERG A.A. et coll. - *Salmonella Upopolysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis*. **Lancet**, 1990, 335,685-688.
- GRANGER B. - *Schizophrénie et développement cérébral*. **Médecine Thérapeutique**, 1996,2, 595-599.
- GRANSTEIN R.D. - *Psoriasis : further évidence of a key rôle for leukocytes*. **J. Clin. Invest.**, 1996,98,1695-1696.
- GRANT S.F.A. et RALSTON H. - *Gènes and osteoporosis*. **Trends Endocrinol. Metab.**, 1997,8,232-2336.
- GRASLAND A. et VINCENEUX P. - *Psoriasis : manifestations rhumatologique s*. **Presse Med.**, 1999,28,1251-1258.
- GRASSO G. et MUSCETTOLA M. - *The influence of beta-estradiol and progestérone on interferon gamma production in vitro*. **Intern. J. Neurosci.**, 1990, 51, 317.
- GREIDER C. et BLACKBURN E. - *Téломères, téломérase et cancer*. **Pour la Science**, 1996, n° 222,72-77.
- GROB M. et RECEVEUR V. - *Les protéines humaines*. **La Recherche**, 2000, n° 336, 60-63.
- GROSS T.J. et HUNNINGHAKE G.W. - *Idiopathic pulmonary fibrosis*. **N. Engl. J. Med.**, 2001,345,517-525.
- GROSS W.L. et TRABANDT A. - *Maladie de Wegener : hypothèses pathogéniques et traitement*. **Rev. Rhum.**, 1999,66,345-348.
- GROSSHANS E. - *La peau de l'allergique*. **Rev. Prat.**, 1996,46,968-973.
- GRUAZ P. - *Procès des margarines en France : manque de naturel*. **Bulletin AMKI**, 1996, n° 14,5.
- GUÉRIN J.C. - *Bronchite chronique et asthme : ressemblances et différences*. **Rev. Fr. Allergol.**, 1995,35,570-574.
- GUGGENBUHL P., PAWLITSKY Y. et CHÂLES G. - *Quoi de neuf dans la goutte en 2002 ?* **La Lettre du Rhumatologue**, 2002, n° 286,17-26.
- GUILHOU J.-J. - *Pathogénie du psoriasis*. **Médecine/Sciences**, 1993,9,412-416.
- GUILLAUSSEAU P.-J. — *Anomalies de l'insuline sécrétion et diabète de type 2 : données récentes*. **Diabète Métab.**, 1994,20, 325-329.
- GUILLAUSSEAU P.-J. - *La mortalité chez les diabétiques est liée à l'équilibre glycé-mique au long cours*. **Sang Thromb. Vaiss.**, 1996, 8, 67.
- GUILLET J.G., LAI M.Z., BRINER J. et coll. - *Interaction of peptide antigens and class II major histocompatibility complex antigens*. **Nature**, 1986,324, 260-262.
- GUINNEPAIN M.T. - *Place de l'allergie dans l'urticaire chronique*. **Rev. Fr. Allergol.**, 1996,36, 247-252.
- GUIOT Y. et RAHIER J. - *Apport de l'anatomopathologie à la compréhension des différents types de diabète*. **Rev. Franc. Endocrinol. Clin.**, 1993,34, 261-271.
- GULLBERG R. - *Possible rôle of altérations of the intestinal flora in rheumatoid arthritis*. **Br. J. Rheum.**, 1978,17,5-10.
- GUM J.R., BYRD J.C., HICKS J.W. et coll. - *Molecular cloning of human intestinal mucine cDNAs*. **J. Biol. Chem.**, 1990,264,6480-6487.

- GUPTA S., LEATHAM E.W., CARRINGTON D. et coll. - *Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and Azithromycin in male survivors of myocardial infarction.* **Circulation**, 1997,96,404-407.
- HABER D.A. - *Telomeres, cancer and immortality.* **N. Engl. J. Med.**, 1995, **332**, 955-956.
- HAFKEN K., KEDINGER M. et SIMON-ASSMANN P. - *Mécanisme du renouvellement et de la différenciation cellulaires de l'intestin.* **Encycl. Med. Chir. Estomac Intestin**, 1990,**9000 B35**,4.
- HAFNER H. - *Épidémiologie de la schizophrénie.* **Triangle**, 1994,**34**,11-34.
- HAHN A. - *Guillain-Barré syndrome.* **Lancet**, 1998,**352**,635-641.
- HAKIM A.A., PETROVITCH H., BUCHFIEL CM. et coll. - *Effects of walking on mortality among non smoking retired men.* **N. Engl. J. Med.**, 1998,**338**, 94-99.
- HALL A.E., CANNELL G.H. et LAWTON H.W. - *Agriculture in semi-acid environments.* 1 vol., 1979, **Springer Verlag édit. New-York**, 340 pages.
- HALPHEN M., LEMANN M. et BITOUN A. - *Traitement de la maladie de Crohn.* **Rev. Prat.**, 1993,43,1688-1694.
- HAMBURGER J. - *Existe-t-il un système tueur endogène assurant la mort dite naturelle ?* **Médecine/Sciences**, 1985,85,203-205.
- HAMEL E. et FORSTER P. - *L'épopée du génome basque.* **Pour la Science**, 2002, n° **299**,30-33.
- HAMIDOU M.A., AUDRAIN M., NININ E. et coll. - *Staphylococcus aureus, répertoire lymphocytaire T et granuomatoze de Wegener.* **Rev. Rhum.**, 2001, **68**, 801-806.
- HAMILTON E., BLACK M., FARQUHARSON M.A. et coll. - *Spatial corrélation between thyroid epithelial cells expressing class II MHC molécules and interferon gamma containing lymphocytes in human thyroid auto-immune disease.* **Clin. Exp. Immunol.**, 1991, 83,64-68.
- HAMMER J. et TALLEY N.J. — *Diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome.* **Am. J. Med.**, 1999,**107**,5A, 5S-11S.
- HANAUER S.B. - *Médical therapy of ulcerative colitis.* **Lancet**, 1993, **342**, 412-417.
- HANNUN Y.A. - *Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy.* **Blood**, 1997, 89,1845-1853.
- HARDING C.V. et UNANUE E.R. - *Quantitation of antigen presenting cell class III peptide complexes necessary for T cell stimulation.* **Nature**, 1990,**346**, 574-576.
- HART B.A., VAN MEURS M., BROK H.P.M. et coll. - *A new primate model for multiple sclerosis in the common marmoset.* **Immunol. Today**, 2000,**21**,290-297.
- HATRON P.Y. et FAUCHAIS A.L. - *Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.* **Rev. Prat.**, 2001,**51**,159-164.
- HAVINGA W. - *Risk of asthma.* **Lancet**, 2001,**357**, 313-314.
- HEINECKE J.W. - *Eosinophil dépendent bromination in the pathogenesis of asthma.* **J. Clin. Invest.**, 2000,**105**,1331-1332
- HELLMAN S. et VOKES E - *Les progrès des traitements actuels contre le cancer.* **Pour la Science**, 1996, n° **229**, 86-92.
- HENDERSON C.J. et LOVELL D. - *Nutritional aspects of juvenile rheumatoid arthritis.* **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, 1991,**17**,403-413.
- HENQUIN J.C. - *Cinquante ans de sulfamides hypoglycémians.* **Rev. Franc. Endocrinol. Clin.**, 1993,**34**,255-259.
- HENRIKSSON C.M. - *Longterm effects of fibromyalgia on everyday life : a study of 58patients.* **Scand. J. Rheumatol.**, 1994,**23**,36-41.
- HENRY R.R. - *Thiazolidinediones.* **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, 1997,26, 553-573.
- HERBEL G. et BOYLE P.J. - *Hypoglycemia : pathophysiology and treatment.* **Endocrinol. Metab. Clin. North Amer.**, 2000,**29**,725-743.

- HERESBACH D., LE GALL R., BRETAGNE J.F. et coll. - *Étude de la perméabilité intestinale chez l'homme*. **Gastroentérol. Clin. Biol.**, 1994,**18**,638-648.
- HERESBACH D., HERESBACH-LE BERRE N., RAMEE M.P. et coll. - *Fréquence et valeur pronostique du granulome épithélio'ide au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. **Gastroentérol. Clin. Biol.**, 1999,**23**,1376-1387.
- HERMANN E., Yu D.T.Y. et MEYER K.H. - *HLA B27 restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis*. **Lancet**, 1993,**342**, 646-650.
- HÉRON E., EMMERICH J. et FIESSINGER J.N. - *Sclérodémie systémique : manifestations vasculaires et critères diagnostiques*. **Sang Thromb. Vaiss.**, 2000, 12, 314-321.
- HIBBEIN J.R. - *Fish consumption and major depression*. **Lancet**, 1998, 351,1213.
- HICKLIN J.A., Me EWEN L.M. et MORGAN J.F. - *The effect of diet in rheumatoid arthritis*. **Clin. Allergy**, 1980,**10**,463-470.
- HIGHAM C.F.W. - *La civilisation du riz en Asie du Sud Est*. **La Recherche**, 1989, **20**,178-186.
- HILL C.H. et MATRONE G. — *Chemical parameters in the study of in vivo and in vitro interactions of transition éléments*. **Fed. Proc**, 1970,**29**, 1474-1488.
- HILLON P., FAIVRE J., BEDENNE L. et coll. - *Alimentation et cancérogénèse digestive en France et dans le Monde*. **Encycl. Med. Chir. Estomac Intestin**, 1985, **9118 A10**,8.
- HILSDEN R.J., MEDDINGS J.B. et SUTHERLAND L.R. - *Intestinal permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease*. **Gastroentérol.**, 1996,**110**,1395-1403.
- HIRAYAMA K., MATSUSHITA S., KIKUCHI I. et coll. - *HLA-DQ is epistatic to HLA-DR in controlling the immune response to schistosomal antigen in humans*. **Nature**, 1987,**327**,426-430.
- HOCHBERG M.C. - *Adult and juvenile rheumatoid arthritis : Current epidemiologic concepts*. **Epidemiol. Rev.**, 1981,**3**,27-44.
- HOGANCAMP W.E., RODRIGUEZ M. et WEINS HENKER B.G. 6 *The epidemiology of multiple sclerosis*. **Mayo Clin. Proc**, 1997,**72**,871-878.
- HOLMBERG L., BILL-AXELSON A., HELGESEN F. et coll. - *A randomised trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer*. **N. Engl. J. Med.**, 2002,**347**,781-789.
- HOMER R.J. et ELIAS J.A. - *Conséquences of long term inflammation : airway remodelling*. **Clin. Chest. Med.**, 2000,**21**, 331-343.
- HOPE J. - *Mice and beef and brain diseases*. **Nature**, 1995,**378**,761-762.
- HORVATH K., PAPADIMITRIOU J.C., RABSZTYN A. et coll. - *Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder*. **J. Pediatr.**, 1999,**135**, 559-563.
- HOUVENAGEL E. - *La fibromyalgie : concepts pathogéniques*. **Rev. Rhum.**, 1993, **60**,223-228.
- HOWARD R. - *Schizophrenia and the gut, again*. **Lancet**, 1993,**342**,1128-1129.
- HUGHES R.A.C. - *Sensory form of Guillain-Barré syndrome*. **Lancet**, 2001, **357**, 1465.
- HUMBERT Ph. - *Les urticaires chroniques*. **Ann. Dermatol. Vénérolog.**, 2001, **128**, 1146-1155.
- HUSBY S., JENSENIUS J.C. et SVEHAG S.E. - *Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. Quantification, estimation of size distribution, and relation to uptake to levels of specific antibodies*. **Scand. J. Immunol.**, 1985,**22**,83-92.
- IANNONE F., LAPADULA G., DE BARI C. et coll. - *Antibacterial antibodies in Behçet's disease*. **Clin. Exp. Rheumatol.**, 1997,**15**,451-452.

- IGNATOWICZ L., REES W., PACHOLCZYK R. et coll. - *T-cells can be activated by peptides that are unrelated in séquence to their selecting peptide.* **Immunity**, 1997, 7,179-186.
- IMAI K., MATSUYAMA S., MIYAKÉ S. et coll. - *Natural cytotoxic activity of peripheral blood lymphocytes and cancer évidence : an 11 year follow study of a génerai population.* **Lancet**, 2000,**356**,1795-1799.
- INDERST R., RANSBERGER K. et MAEHDER K. - *Les enzymes, la base d'une thérapéutique naturelle.* **Asclépios**, 1992,1,47-51.
- INGRAM J.M. et HEYMANN P.W. - *Environmental controls in the management of asthma.* **Immunol. AUergy Clin. North Am.**, 1993,**13**,785-801.
- INMAN R.D. - *Antigens, the gastrointestinal tract and arthritis.* **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, 1991,17,309-321.
- IOANNIDIS J.P.A., HAIDICH A.B., PAPPAS M. et coll. - *Comparison of évidence of treatment effects in randomized and non randomized studies.* **JAMA**, 2001, **286**,821-830.
- ISAKOV N. - *Cell activation and signal initiation.* **Immunol. Today**, 1988,9,251-252.
- JACOB M.P., BADIÉ-COMMANDER C, FONTAINE V. et coll. - *Extracellular matrix remodeling in the vascular wall.* **Path. Biol.**, 2001,49,326-332.
- JAFFE LA. - *Wegener's granulomatosis and ANC A syndromes.* **Neurol. Clin.**, 1997, 4,887-891.
- JAHN B., BURMESTER G.R., SCHMID H. et coll. - *Changes in cell surface antigen expression on human articular chondrocytes induced by gamma interferon. Induction of antigens.* **Arthritis Rheum.**, 1987,**30**,64-74.
- JANECEK H. - *Communication personnelle*, 1997.
- JANEWAY C.A. Jr. - *A tale of two T cells.* **Immunity**, 1998,8,391-394.
- JANIER M. - *Conduite à tenir devant une aphtose.* **Rev. Prat. Méd. Gèner.**, 1996, 10, n° 331,18-23.
- JANIN N. - *Prédisposition génétique au cancer.* **Rev. Méd. Interne**, 1995,16, 500-517.
- JEAMBRUN Y. - *Régime du diabète sucré.* **Concours Médical**, 1996,**118**,2096-2099.
- JEHEL L., MIOCQUE D., LECRUBIER Y. et coll. - *Traitement de la dépression en médecine générale.* **Thérapeutiques**, 1996, n° 16,33-38
- JENKINS A. - *End of the acid reign ?* **Nature**, 1999,**401**,537-538.
- JENSEN G.E., GISSEL-NIELSEN G. et CLAUSEN J. - *Leukocyte glutathione peroxydase activity and sélénium level in multiple sclerosis.* **J. Neurol. Sci.**, 1980,48, 61-67.
- JÉRÉMIE J. - *Effet de serre ou nucléaire « sécurisé », il faut choisir.* **Communication personnelle**, 2002,23 pages.
- JERNE N.K. - *Towards a network theory of the immune System.* **Ann. Immunol.**, 1974,**125c**,373.
- JERSILD C, KURTZKE J.F., RIISOM K. et coll. - *Multiple sclerosis in the Faroe Islands. VI. Studies of HLA markers.* **Tissue Antigens**, 1993,42, 105-110.
- JOHNSON C.D. - *Gall bladder.* **Br. Med. J.**, 2001,323,1170-1173.
- JOLY M., LEFEBVRE H. et KUHN J.M. - *Insuffisances surrénales.* **Rev. Prat.**, 1998, 48, 724-730.
- JONES D.E.J. - *T cell auto-immunity in primary biliary cirrhosis.* **Clin. Sci.**, 1996, 91,551-558.
- JONES D.E.J. et BASSENDINE M.F. - *Primary biliary cirrhosis.* **J. Intern. Med.**, 1997,241,345-348.
- JONES P.A. - *Cancer : death and methylation.* **Nature**, 2001, ?, 141 -144.
- JONES P.M. et PERSAUD S.J. - *Protein kinases, protein phosphorylation and the régulation of insulin sécrétion from pancreatic fi cells.* **Endocr. Rev.**, 1998,19, 429-461.

- JONES S.M. - Triggers of atopic dermatitis. **Immunol. Allerg. Clin. North Amer.**, 2002,22,55-72.
- JOUDRIER P. - *Contribution à l'étude génétique de la fi amylase du grain du blé tendre. Thèse Paris-Sud, Centre d'Orsay*, 1983,127 pages.
- JOYCE J., HOTOPF M. et WESSELY S. - *The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome : a systematic review.* **Q J. Med.**, 1997,90,223-233.
- JOYEUX H. - *Changez d'alimentation.* 1 vol., 1994, **F.X. de Guibert édit. Paris**, 298 pages.
- JOYEUX H. — *Prévenir les cancers du sein. Ensemble relever le défi. Une économie pour la santé.* 1 vol., 1997, **F.X. de Guibert édit Paris**, 394 pages.
- JULIEN J.P. - *Rôle des neurofilaments dans la sclérose latérale amyotrophique.* **Médecine/Sciences**, 1997,13,549-556.
- JUNIEN C. - Cancer du colon et nutriginétique : rôle des gènes modificateurs. **Ann. Med. Interne**, 2001,**152**,337-351.
- KAHALY G., HANSEN G., FELKE B. et coll. - *Immunohistochemical staining of retrobulbar adipose tissue in Graves' ophthalmology.* **Clin. Immunol. Immunopathol.**, 1994,73,53-62.
- KAHAN A. et MENKES C.J. - *Sclérodémie systémique.* **Encycl. Med. Chir.** Éditions Techniques, Paris (Appareil leucomoteur), 1995,**14-245-1-10**,8 pages.
- KAHN A. et KELLY P. - Présentation de l'antigène : le ligand « conditionne » le présentoir. **Médecine/Sciences**, 1989,5,604-605.
- KAHN A. - *Les gènes du vieillissement.* **Médecine/Sciences**, 1990,6, 393.
- KAHN A. - *Mitochondries, pores, Bcl-2... une image apparaît dans le puzzle de l'apoptose.* **Médecine/Sciences**, 1997,13,738-739.
- KAHN A. - *Les aliments transgéniques, nourritures contre nature ?* **Concours Médical**, 1998,**120**,548-550.
- KAHN M.F. et AUDISIO F. - *La polyarthropathie (fibrositis). Actualités Rhumatologiques*, 1 vol., 1981, **Expansion édit. Paris**, 71-78.
- KAHN M.F. et CHAMOT A.M. - *SAPHO syndrome.* **Rheum. Dis. Clin. North Am**, 1992,18,225-246.
- KAHN M.F. - *Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde.* **Rev. Rhum.**, 1993, 60, 56S-60S.
- KAHN M.F. - *Fibromyalgie ou syndrome polyalgique idiopathique diffus.* **Gazette Médicale**, 1995, n° 5, 8-12.
- KAHN M.F. — *Le syndrome de fatigue chronique. Nouveaux développements.* **Rev. Rhum.**, 2000,"67,483-485.
- KANAUCHI M., TSUJIMOTO N. et HASHIMOTO T. - *Advanced glycation and products in non diabetic patients with coronary artery disease.* **Diabète Care**, 2001,24, 1620,1623.
- KANIS J.A. - *Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose.* **Médecine Thérapeutique**, 1997,3, 35-43.
- KAPASI K. et INMAN R.D. - *MEI epitope of HLA-B27 confers class I mediated modulation of gram-negative bacterial invasion.* **J. Immunol.**, 1994, **153**, 833-840.
- KAPLAN G. - *Syndrome de Gougerot-Sjögren. Critères de diagnostic et modalités thérapeutiques.* **Presse Med.**, 1999,28,1203-1208.
- KARJALAINEN J., MARTIN J.M., KNIP M. et coll. - *A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin dependent diabetes mellitus.* **N. Engl. J. Med.**, 1992, 327,302-307.
- KARL T., NICHOLLS N. et GREGORY J. - *Le climat de demain.* **Pour la Science**, 1997, n° **237**,38-43.
- KARL T. et TRENBERTH K. - *Modifions-nous le climat ?* **Pour la Science**, 2000, n° **267**,64-69.

- KARRAS A. et CAILLAT-ZUCMAN S. - *Transglutaminase tissulaire : un autoantigène clé dans la maladie coëliaque ?* **Médecine Thérapeutique**, 1999,5,73-76.
- KAVELAARS A., KUIS W., KNOOK L. et coll. - *Disturbed neurændocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome.* **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 2000,85,692-696.
- KAY L., JORGENSEN T. et LANNG C. - *Irritable bowel syndrome : which definitions are consistent ?* **J. Intern. Med.**, 1998,244,485-494.
- KEEFE D.M.K., CUMMINS A.G., DALE B.M. et coll. - *Effect of high dose chemotherapy on intestinal permeability in humans.* **Clin. Sci.**, 1997,92, 385-389.
- KEEFE D.M.K., BREALEY J., GOLAND G.J. et coll. - *Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans.* **Gut**, 2000,47,632-637.
- KEEGAN B.M. et NOSEWORTHY J.H. - *Multiple sclerosis.* **Annu. Rev. Med.**, 2002, 53,285-302.
- KELLER G., ZIMMER G., MALL G. et coll. - *Nephron number in patients with primary hypertension.* **N. Engl. J. Med.**, 2003,348,101-108.
- KENNEDY M. et FELSON D.T. - *A prospective long term study of fibromyalgia syndrome.* **Arthritis Rheum.**, 1996,39,682-685.
- KERR R.A. - *Ozone-destroying chlorine tops out.* **Science**, 1996a, 271, 32.
- KERR R.A. - *1995 the Warmest Year ? Yes and no.* **Science**, 1996b, 271,137-138.
- KERR R.A. - *Will the Arctic Ocean lose all its ice ?* **Science**, 1999,286,1828.
- KEY T.J., ALLEN N.E., SPENCER E.A. et coll. - *The effect of diet on risk of cancer.* **Lancet**, 2002,360,861-868.
- KHALIL L., D'AURIOL L., GOBET M. et coll. - *A combination of HLA-DQ β Asp-57-negative and HLA-DQ α Arg 52 confers susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus.* **J. Clin. Invest.**, 1990,85,1315-1319.
- KING T.S., WOOLNER J.T. et HUNTER J.O. - *Diet is the best treatment of active Crohn's disease.* **Br. Med. J.**, 1997, 314,1827-1828.
- KINGLER C. - *L'asthme, un mal de civilisation ?* **La Recherche**, 2002, n° 358,44-51.
- KJELSDEN-KRAGH J., HAUGEN M., BORCHGREVINK C.F. et coll. - *Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis.* **Lancet**, 1991, 338,899-902.
- KJELSDEN-KRAGH J., PELTONEN R., EEROLA E. et coll. - *Antibiotics for rheumatoid arthritis.* **Clin. Exp. Rheum.**, 1994,12,91-92.
- KLEIN R., KLEIN B.E.K. et MOSS S.E. - *Relation of glycémie control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus.* **Ann. Intern. Med.**, 1996,124,90-96.
- KLOPPENBURG M., BREEDVELD F.C., TERWIEL J.P. et coll. - *Minocycline in active rheumatoid arthritis.* **Arthritis Rheum.**, 1994,37,629-636.
- KLOSSEL J.M. et FONTANEL J.P. - *Polyposis rhinosinusienne.* **Rev. Prat.**, 2000, 50, 1543-1547.
- KOMAROFF A. - *The biology of chronic fatigue syndrome.* **Am. J. Med.**, 2000,108, 169-171.
- KOSTRABA J.N., CRUICKSHANKS K.J., LAWLER-HEAVNER J. et coll. - *Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM.* **Diabètes**, 1993,42,288.
- KOUSMINE C. - *Soyez bien dans votre assiette jusqu'à 80 ans et plus.* 1 vol., 1980, Tchou édit. Paris, 334 pages.
- KOUSMINE C. - *La sclérose en plaques est guérissable.* 1 vol., 1983, Delachaux et Nestlé édit. Lausanne, 240 pages.
- KOUSMINE C. - *Sauvez votre corps.* 1 vol., 1987, J'ai Lu édit. Paris, 103 pages.
- KRAUSE L., BLANK M. et SCHOENFELD Y. - *The induction of experimental vascular diseases by immunization with pathogenic autoantibodies.* **Clin. Exp. Rheumatol.**, 2000,18,257-261.

- KRAUSE I., MOLAD Y., MITRANI M. et coll. - *Pathergy réaction in Behçet's disease : lack of corrélation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression.* **Clin. Exp. Rheumatol.**, 2000,18,71-74.
- KREBS J.R., WILSON J.D., BRADBURY R.B. et coll. - *The second silent spring ?* **Nature**, 1999,400,611-612.
- KROEMER G. - *The proto-oncogene Bcl-2 and its rôle in regulating apoptosis.* **Nature Med.**, 1997,**3**,614-620.
- KROKER G.P., STROUD R.M., MARSHALL R.T. et coll. - *Fasting and rheumatoid arthritis. A multicenter study.* **Clin. Ecol.**, 1984,2,137-144.
- KRONFOL Z. - *Stress and immunity.* **Lancet**, 1993,**341**, 881-882.
- KRONTIRIS T.G. - *Oncogènes.* **N. Engl. J. Med.**, 1995,**333**,303-306.
- KORWCHUK DP. - *Managing, acné in adolescents.* **Pediatr. Clin. North Am.**, 2000,47,841-857.
- KUNG A.W.C. - *Life events, daily stresses and coping in patients with Grave's disease.* **Clin. Endocr.**, 1995,42, 303-308.
- KUPER H., ADAMI H.O. et TRICHOPOULOS D. - *Infections as a major preventable cause of human cancer.* **J. Intern. Med.**, 2000,**248**,171-181.
- KWIATEK R., BARNDEN L., TEDMAN R. et coll. - *Régional cérébral blood flow in fibromyalgia : single photon émission computed tomography évidence of réduction in the pontine tegmentum and thalami.* **Arthritis Rheum.**, 2000, 43, 2823-2833.
- LABLANCHY J.P. et PAILLARD P. - *L'équilibre du pH urinaire.* In La méthode Kousmine. 1 vol., 1989, **Jouvence édit. Onex/Genève**, 113-120.
- LABORIE Y. et BERTHELOT J.M. - *Pseudopolyarthrites rhizoméliques : mise au point.* **Rev. Med. Interne**, 2002,23,518-532.
- LA DU B.N. - *Structural and functional diversity of paraoxonases.* **Nature Med.**, 1996,2,1186-1187.
- LAGARDE C. - *Radicaux libres et oligoéléments.* **Les Infos de PA.F.M.O.**, 1991, n° 1,1-7.
- LAGARDE C. - *la micronutrition.* In «L'alimentation ou la troisième médecine », 1 vol., 2001, **F.-X. de Guibert édit. Paris**, 509-541.
- LAHESMAA-RANTALA R., MAGNUSSON K.E., GRANFORS K. et coll. - *Intestinal permeability in patients with Yersinia triggerred reactive arthritis.* **Ann. Rheum. Dis.**, 1991,50,91-94.
- LAMB B.T. - *Presenillins, amyloid-b and Alzheimer's disease.* **Nature Med.**, 1997, 3, 28-29.
- LAMBLIN C., SAELENS Th., BERGOIN C. et coll. - *Le système immunitaire muqueux commun en pathologie respiratoire.* **Rev. Mal. Respir.**, 2000,17, 941-946.
- LAMONTAGNE M. - *Traiter les tendinopathies mécaniques.* **Concours Médical**, 2002,124,2161-2165.
- LANGE L.S. et SHINER M. - *Small bowel abnormalities in multiple sclerosis.* **Lancet**, 1976,2,1319-1322.
- LANGIN D. - *Diabète, insulin sécrétion and the panereatic beta-cell mitochondrion.* **N. Engl. J. Med.**, 2001,**345**,1772-1774.
- LAPLANCHE J.-L. - *Agents transmissibles non conventionnels et protéine prion : manque-t-il encore quelque chose ?* **Ann. Biol. Clin.**, 1997, **55**, 396-407.
- LARGER E. et MARRE M. - *Toxicité tissulaire du glucose et ses perspectives thérapeutiques.* **Rev. Prat**, 2001,51,1765-1768.
- LARIO B.A., VALDIVIELSO J.L.A., LOPEZ J.A. et coll. - *Fibromyalgia syndrome : overnight falls in arterial oxygen saturation.* **Am. J. Med.**, 1996,**101**, 54-60.
- LAROCHE-WALTER A. - *Le lait de vache, un aliment non spécifique à l'homme.* **Biocontact**, 1997, n° 59,19-28.

- LARSEN C.S. - *Le déclin des Indiens. Pour la Science*, 2000, n° 274,42-48.
- LASHNER B.A. - *Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol. Clin. North Amer.*, 1995,24,467-474.
- LAUGIER P., BERGER G. et DE VERNEJOUL M.C. - *Remodelage osseux : méthodes d'évaluation. Rev. Prat.*, 1998,48, 1185-1190.
- LAURENT-PUIG P. et BLONS H. - *Mutations du gène APC et instabilité chromosomique. Médecine/Sciences*, 2001,17,954.
- LEAN M. - *Alimentation du diabétique. Quels hydrates de carbone ? Dans quelles quantités ? Gazette Médicale*, 1995,102, n° 11,5-7.
- LEBOVITZ H.E. - *Alpha glucosidase inhibitors. Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 1997,26,539-551.
- LE COZ A., DESRUES B., QUINQUENEL M.L. et coll. - *La dilatation des bronches : la plus méconnue des manifestations respiratoires associées à la polyarthrite rhumatoïde. Rev. Rhum.*, 1993,60,645.
- LEDINGHAM J., DOMERTY et DOHERTY M. - *Primary fibromyalgie! syndrome. An outcome study. Br. J. Rheumatol.*, 1993,32,139-142.
- LEE D.M. et WEINBLATT M.E. - *Rheumatoid arthritis. Lancet*, 2001,358, 903-911.
- LEE I.M., HSIEH C.C. et PAFFENBAGER R.S. - *Exercise intensity and longevity in man. The Harvard alumni health study. JAMA*, 1995,273,1179-1184.
- LEHNER T. - *Immunopathogenesis of Behçet's disease. Ann. Méd. Interne*, 1999, 150,483-487.
- LEHUCHER-MICHEL M.P., LESGARDS J.F., DELUBAC O. et coll. - *Stress oxydant et pathologies humaines : bilan et perspectives préventives. Presse Med.*, 2001, 30,1076-1981.
- LEMAIRE V. - *Cheveux blancs, fausses dents et ostéoporose. Concours Médical*, 1996,118,1382.
- LEMANN M. - *Histoire naturelle de la rectocolite hémorragique traitée. Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1996,20,163-165.
- LE MARCHAND-BRUSTEL Y., TANTI J.F., GREMEAUX T. et coll. - *Molecular mechanism of insulin resistance. Ann. Endocrinol.*, 2002,63,111-113.
- LE POITTEVIN J.P. et CRIBIER B. - *Physiopathologie de l'eczéma de contact. Ann. Dermatol. Vénérolog.*, 1998,125,775-782.
- LESURE C. - *La 3^e cuisine*, 1 vol., 2001, F.-X. de Guibert édit. Paris, 209 pages.
- LEUNG D.Y.M. et BIBBER T. - *Atopic dermatitis. Lancet*, 2003,361,151-160.
- LEVADE T., JAFFREZOU J.-P., ANDRIEU N. et coll. - *La voie sphingomyéline-céramide dans la réponse cellulaire aux effecteurs antitumoraux. Médecine/Sciences*, 1996,12,1219-1227.
- LEVEY D.L. et SRIVASTAVA P.K. - *Altérations in T cells of cancer-bearers : whence specificity ? Immunol. Today*, 1996,17,365-368.
- LEVINE P.H. — *What me know about chronic fatigue syndrome and its relevance to the practicing physician. Am. J. Med.*, 1998,105, 3A, 100S-103S.
- LÉVY Y. - *Généralités sur la réponse immunitaire. Rev. Prat.*, 1994, 44, 1689-1694.
- LEY K. et Huo Y. - *VCAM-1 is critical in atherosclerosis. J. Clin. Invest.*, 2001, 107,1209-1210.
- L'HIRONDEL J.-L., VASNIER P. et LOYAU G. - *Polyarthrite rhumatoïde (PR) et régime excluant gluten et produits laitiers. Etude prospective chez 25 patients. Rev. Rhum.*, 1991,58,660.
- L'HIRONDEL J. et L'HIRONDEL J.-L. - *Les nitrates et l'homme. Le mythe de leur toxicité. 1 vol.*, 1996, L'Institut de l'Environnement édit., Lifféré, 142 pages.
- LHOTE F., COHEN P., GAYRAUD M. et coll. - *La granulomatose de Wegener. Médecine Thérapeutique*, 1996,2,669-679.

- LINDAHL G. HEDFORS E., KLARESKOG L. et coll. - *Epithelial HLA-DR expression and Tlymphocyte subsets in salivary glands in Sjogren's syndrome*. **Clin. Exp. Immunol.**, 1985,61,475-482.
- LINDOR K.D. - *Primary biliary cirrhosis : questions and promises*. **Ann. Intern. Med.**, 1997,126,733-735.
- LIOTTA L.A. - *Cancer : an attractive force in metastasis*. **Nature**, 2001, **410**, 24-25.
- LONGSTRETH G.F. - *Irritable bowel syndrome : a multibillion dollar problem*. **Gastroentérol.**, 1995,**109**, 2029-2031.
- LORENZ K. — *Cereals and schizophrenia. Advances in Cereal Science and Technology*, 1990,**10**, Pomeranz édit. **Saint-Paul (USA)**, 435-469.
- LOSER CH., EISEL A., HARMS D. et coll. - *Dietary polyaminés are essential luminal growth factors for small intestinal and colonie mucosal growth and development*. **Gui**, 1999,44,12-16.
- LOTZ M., CARSON D.A. et VAUGHAN J.H. - *Substance P activation of rheumatoid synoviocytes : neuralpathway in pathogenesis of arthritis*. **Science**, 1987, 235, 893-895.'
- LOUISOT P. - *Biochimie générale et médicale*. 1 vol., 1983, **Simep édit. Villeurbanne**, 1008 pages.
- LOUWARD D. - *Mécanismes moléculaires ou trafic intracellulaire : sécrétion et endocytosepar récepteur*. **Médecine/Sciences**, 1988,4, suppl. 10, 6-20.
- LOWENTHAL R.M. et EATON K. - *Toxicity of chemotherapy*. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, 1996,**10**,967-990.
- LUBTETZKI C. - *Critères diagnostiques de la sclérose en plaques*. **Concours Médical**, 2002,**124**,2572-2574.
- LUCARELLI S., FREDIANI T., ZINGONI A.M. et coll. - *Food allergy and infantile autism*. **Panminerva Med.**, 1995,**37**,137-141.
- LUCAS C. — *Migraine : traitements de la crise migraineuse et traitements de fond*. **Presse Med.**, 2001,**30**,231-236.
- Luo G. FAN J.L., SEETHARAMAIAH G.S. et coll. - *Immunization of mice with Yersinia enterocolitica leads to the induction of antithyrotropin receptor antibodies*. **J. Immunol.**, 1993,**151**,922-928.
- LUTZ W., SANDERSON W. et SCHERBOY S. - *The end of world population growth*. **Nature**, 2001,**412**,543-545.
- MA T.Y. et KRUGLIAK P. - *Viewpoints in intestinal permeability*. **Gastroentérol.**, 1996,110,967-968.
- MABERLY DJ. et ANTHONY H.M. - *Diets for rheumatoid arthritis*. **Lancet**, 1991, **338**,1210.
- MAC DERMOTT R.P., LICHTENSTEIN G.R., IZUTANI R. et coll. - *Anomalies du système immunitaire de la muqueuse au cours des maladies inflammatoires de l'intestin*. **Médecine/Sciences**, 1993,9, 853-859.
- MAC GREGOR E.A. - *Menstruation, sex hormones and migraines*. **Neurol. Clin.**, 1997,15,125-141.
- MACHLIN L.J. - *New views on the function and health effect of vitamins*. **Nutrition**, 1994,**10**,562.
- MADSEN K.M., HVIID A., VESTERGARD M. et coll. - *A population based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism*. **N. Engl. J. Med.**, 2002, **347**,1477-1482.
- MAHLMAN J.D. - *Uncertainties in projections of human-caused climate warming*. **Science**, 1997,278,1416-1417.
- MAHR A. et GUILLEVIN L. - *Maladie de Wegener : manifestations cliniques et critères diagnostiques*. **Sang. Thromb. Vaiss.**, 2001,**13**,58-65.
- MAILLARD C. - *Le rap des protéines*. **Concours Médical**, 2002,**124**,1509.

- MAL H., CRESTANI B., AUBIER M. et coll. - *Emphysème pulmonaire : évolution des concepts*. **Médecine/Sciences**, 1999,15,833-841.
- MÂLE D., CHAMPION B. et COOKE A. - *Le système immunitaire et sa régulation*. Immunologie, 1 vol., 1988, **Medsi/McGraw-Hill édit. Londres**, 112 pages.
- MALEWIAK M.I. et PEQUIGNOT G. - *La digestion*. In Alimentation et Nutrition humaines (H. Dupin et J.-L. Cuq), 1 vol., 1992, **ESF édit. Paris**, 193-244.
- MANGAPIAN G. et CADRANEL J. - *Sarcoïdose*. **Rev. Prat.**, 1996,**46**,1651-1658.
- MANIVET P., SOLIMAN H.R., CALLEBERT J. et coll. - *Mécanismes biochimiques dans la physiopathologie migraineuse*. **Path. Biol.**, 2000,48, 630-641.
- MANJI H.K., DREVETS W. C. et CHARNAY D.S. - *The cellular neurobiology of dépression*. **Nature**, 2001,7, 541-547.
- MANN C.C. — *Future food : crop scientists seek a new révolution*. **Science**, 1999, 283,310-314.
- MANN G.V. - *Metabolic conséquences of dietary trans fatty acids*. **Lancet**, 1994, 343,1268-1271.
- MAQUET P., CROISIER J.L., RENARD C. et coll. - *Fibromyalgie, performances musculaires*. **Rev. Rhum.**, 2002,**69**,518-525.
- MARCAIS O. et LARREY D. - *Les hépatites auto-immunes*. **Rev. Prat.**, 1994,**44**,75-79.
- MARGULIS L. et SAGAN D. - *L'univers bactériel*. 1 vol., 1989, **Albin Michel édit. Paris**, 333 pages.
- MARRACK P. et KAPPLER J. - *The staphylococcal enterotoxins and, their relatives*. **Science**, 1990,**248**,705-711.
- MARRACK P., KAPPLER J. et KOTZIN B.L. - *Auto-immune disease : why and where it occurs*. **Nature Med.**, 2001,7,899-905.
- MARTIENSSSEN R. - *Evolutionary biology : the origin of maize branches out*. **Nature**. 1997,386,440-443.
- MARTINOT J.L. - *Schizophrénie : les révélations de l'imagerie*. **Concours Médical**, 2001,123,2265-2268.
- MARX J. - *Testing of auto-immune therapy begins*. **Science**, 1991,**252**,27-28.
- MARX J. - *Do centrosome abnormalities lead to cancer ?* **Science**, 2001, **292**, 426-429.
- MARX J. - *Unraveling the causes of diabète*. **Science**, 2002,**296**,686-689.
- MASCART F. et LOCHT C. - *Les muqueuses, sources d'immunité*. **Pour la Science**, 2000, n° 273,52-59.
- MASON D. - *A very high level of crossreactivity is an essential feature of the T-cell receptor*. **Immunol. Today**, 1998,19,395-404.
- MASSOL M. - *Nutrithérapie : utilisation des macro et micro-nutriments dans la prévention et le traitement des maladies et du vieillissement*. 1 vol., 1995, **A.R.P.M.N. édit. Toulouse**, 199 pages.
- MASSOL M. - *L'oligothérapie : un des piliers de la nutrithérapie*. **Cah. Biothérapie**, 1994, n° 126,69-74.
- MASSOL M. - *La nutriprivention*. 1 vol., 1997, **Presses Universitaires de France édit. Vendôme**, 124 pages.
- MASSOL M. - *La nutrithérapie*. 1 vol., 1998, **Presses Universitaires de France édit. Vendôme**, 127 pages.
- MASSOL M. - *La nutrimecicine*. 1 vol., 1998, **Presses Universitaires de France édit. Vendôme**, 128 pages.
- MASSON C. - *Oubliée des médias : « la céphalée dite de tension »*. **Presse Med.**, 1999,28,1240-1241.
- MAUCH R. - *L'irradiation des aliments*. **Bulletin AMKI**, 2002, n° 2,8-11.
- MAURER M., TOYKA K.V. et GOLD R. - *Cellular immunity in inflammatory auto-immune neuropathies*. **Rev. Neurol.**, 2002,**158**,6S7-6S15.

- MAXWELL P.R., MENDALL M.A. et KUMAR D. - Irritable bowel syndrome. **Lancet**, 1997,350,1691-1695.
- MAY G.R., SUTHERLAND L.R. et MEDDINGS J.B. - Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease ? **Gastroentérol.**, 1993,104,1627-1632.
- MAY P. et MAY E. - p53 et cancers. **Path. Biol.**, 1995,43,165-173.
- MAZOYER B. - L'imagerie cérébrale : IRM et TEP. **Pour la Science**, 2002, n° 302, 42-49.
- Me CORD J.M. - The evolution of free radicals and oxidative stress. **Am. J. Med.**, 2000,108, 652-659.
- Me GRÉGOR A.M. - Has the target autoantigen for Graves' ophthalmology been found ? **Lancet**, 1998,352,595-596.
- Me KAY D.M. - Bacterial superantigens : provocateurs of gut dysfunction and inflammation. **Trends Immunol.**, 2001,22,497-501.
- Me KEITH I.G. et BURN D. - Spectrum of Parkinson's disease, Parkinson's dementia and Lewy body dementia. **Neurol. Clin.**, 2000,18, 865-883.
- Me PHADEN M.J. - El Nino : the child prodigy of 1997-98. **Nature**, 1999,398,559-562.
- MEGRAUD F. - *Helicobacter pylori*, chef de file des bactéries du mucus. **La Lettre de l'Infectiologue**, 1993,8,151-159.
- MEININGER V., LACOMBLEZ L. et BENSIMON G. - Signification clinique du traitement par le Riluzole. **Rev. Neurol.**, 1997,153,539-540.
- MEININGER V. - Sclérose latérale amyotrophique : le motoneurone agressé. **Concours Médical**, 2001,123,294-296.
- MENÂT E. - Autisme : une maladie auto-immune ? **Bulletin AMKI**, 2001, n° 1, 3-6.
- MENDY F. - Corps gras, acides gras. Nouvelles données, produits nouveaux. **Information Diététique**, 1986,1,13-28.
- MÉNÉTRIÉRIER J. - Les diathèses. Symptômes, diagnostic et thérapeutique catalytique. **1 vol.**, 1958, **Le François édit. Paris**, 194 pages.
- MENOZZI P., PIAZZA A. et CAVALLI-SFORZA L. - Synthetic maps of human gene frequencies in Europeans. These maps indicate that early farmers of the Near East spread to all of Europe of the Neolithic. **Science**, 1978,201,786-792.
- MERLIER (De) K., BISBAL C., CAMPINE I. et coll. - A 37 Kda 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. **Am. J. Med.**, 2000,108,99-105.
- MESNIL M. et YAMASAKI H. - Le cancer, un problème de communication ? **La Recherche**, 1993,25,76-78
- MEYER O. - Lupus érythémateux disséminé. **Encycl. Med. Chir** (Éditions Techniques, Paris) Appareil leucomoteur, 1994,14-244-A-10,11 pages.
- MEYER O. — Les nouveaux marqueurs biologiques de la polyarthrite rhumatoïde. **Concours Médical**, 1997,119,2069-2073.
- MICHAUT C. - La liaison chimique. **La Recherche**, 2002, n° 354,56-59.
- MICHEL P.P., HIRSCH E.C. et AGID Y. - Maladie de Parkinson : mécanismes de la mort cellulaire. **Rev. Neurol.**, 2002,158,7S24-7S32.
- MIDTVEDT T. - Intestinal bacteria and rheumatic disease. **Scand. J. Rheumatol.**, 1987, suppl. 64,49-54.
- MIELANTS H., DE VOS M., GOEMAERE S. et coll. - Intestinal mucosal permeability in inflammatory rheumatic diseases. II. Role of disease. **J. Rheumatol.**, 1991,18, 394-400.
- MIKKELSEN T.R., HAUSER T.P. et JORGENSEN R.B. - Les gènes prennent la clef des champs. **La Recherche**, 1997, n° 295,37-39.
- MIKULS T.R. et SAAG K.G. - Comorbidity in rheumatoid arthritis. **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, 2001,27,283-300.

- MINAIRE Y., FORICHON J. et MEUNIER P. - *Digestion et absorption dans l'intestin grêle*. **Encycl. Med. Chir. Estomac-Intestin**, 1990, **9000 B10**, 16 pages.
- MIOSSEC P. - *Conceptions actuelles de la synovite rhumatoïde. Sixième cours d'immunorhumatologie & Séminaire international d'immunopathologie articulaire*. 1 vol., 1987, **Sany J., Brochier J. et Clôt J. édit. Montpellier**, 5-19.
- MITCHELL J.D. et coll. - *CuZn super oxide dismutase free radical s and motoneuron disease*. **Lancet**, 1993, **342**, 1051-1052.
- MIZUKI N. et OHNO S. - *Immunogénétique de la maladie de Behçet*. **Rev. Rhum.**, 1996, **63**, 607-614.
- MOFFAT A.S. - *Ecology : global nitrogen overload problem grows critical*. *Science*, 1998, **279**, 988-989.
- MOLBERG O., MCADAM S.N., KORNER R. et coll. - *Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease*. **Nature Med.**, 1998, **4**, 713-717.
- MOLINA C. - *Pollution des sols et santé de l'homme*. **Bull. Acad. Natl. Méd.**, 1997, **181**, 17-19.
- MONIER R. - *La transformation cellulaire*. **Rev. Prat.**, 1995, **45**, 1867-1871.
- MONNIER L., AVIGNON A., COLETTE C. et LAPINSKI H. - *Alimentation et athérosclérose. I. Les résultats des études d'interventions nutritionnelles*. **Sang Thromb. Vaiss.**, 1997, **9**, 417-427.
- MONRO J., CARINI C. et BROSTOFF J. - *Migraine is a food allergy disease*. **Lancet**, 1984, **2**, 719-721.
- MONTREUIL M. et DEROUESNE C. - *Troubles intellectuels et thymiques dans la sclérose en plaques*. **Rev. Prat.**, 1991, **41**, 1913-1918.
- MOORE J.D. et BONA J.R. - *Dépression and dysthymie*. **Med. Clin. North. Amer.**, 2001, **85**, 631-644.
- MOREL Y. et BAROUKI R. - *Influence du stress oxydant sur la régulation des gènes*. **Médecine/Sciences**, 1998, **14**, 713-721.
- MOTTRAM D.S., WEDZICHA B.L. et DODSON A.T. - *Acrylamide is formed in the Maillard reaction*. **Nature**, 2002, **419**, 448-449.
- MOUDON L. — *Le rôle des vitamines et des oligoéléments dans l'organisme*. In *La Méthode Kousmine*, 1 vol., 1989, **Jouvence édit. Onex/Genève**, 61-64.
- MOULIN P. - *Diététique et exercice physique*. *Amer. Assoc. Diabetology*, Congrès de Sydney, 1 vol., 1989, **Laboratoire Servier édit. Neuilly-sur-Seine**, 272-281.
- MOUSSARD C. - *La biochimie. Tome 1. Biochimie structurale et métabolique*, 1 vol., 1999, **De Boeck et Larcier édit. Paris-Bruxelles**, 294 pages.
- MOUTHON L., KHALED M., COHEN P. et coll. - *Antigen inhalation as a triggering factor in systemic small-sized vessel vasculitis*. **Ann. Med. Interne**, 2001, **152**, 152-156.
- MOUTHON L., GARCIA DE LA PENA-LEFEBVRE P., CHANSEAUD Y. et coll. - *Pathogénie de la sclérodermie systémique : aspects immunologiques*. **Ann. Med. Interne**, 2002, **153**, 167-178.
- MOWAT A. Mcl. - *Dietary modifications : food dependent auto-immunity in celiac disease*. **Gut**, 1998, **43**, 599-600.
- MREIEN S. et LOGAK M. - *Syndrome polynévritique : sur la piste de son étiologie*. **Gazette Médicale**, 1996, **103**, n° 24, 8-12.
- Mucci L.A., WEDREN S., TAMIMI R.M. et coll. - *The rôle of gène-environment interaction in the aetiology of human cancer : examples from cancers of the large bowel, lung and breast*. **J. Intern. Med.**, 2001, **249**, 477-493.
- MUELLER T.I., KELLER M.B., LÉON A.C. et coll. - *Recovery after 5 years of an unremitting major depressive disorder*. **Arch. Gen. Psychiatry**, 1996, **53**, 794-799.

- Muir J.-F. - *Bronchopneumopathies chroniques obstructives et leurs complications*. **Rev. Prat.**, 1995,**45**,2085-2097.
- MURCH S.H. - *Toll of allergy reduced by probiotics*. **Lancet**, 2001, **357**, 1057-1059.
- MURPHY E.A., MOWAT L. et STURROCK R.D. - *Antibodies to proteus in rheumatoid arthritis*. **Br. J. Rheum.**, 1991,**30**, 390-396.
- MURPHY P.M. - *Chemokines and the molecular basis of cancer metastasis*. **N. Engl. J. Med.**, 2001,**345**, 833-835.
- MURRAY J.A. — *The widening spectrum of celiac disease*. **Am. J. Clin. Nutr.**, 1999, 69,354-365.
- NACLERIO R. et SOLOMON W. - *Rhinitis and inhalant aller gens*. **JAMA**, 1997, **278**, 1842-1848.
- NANDA R., JAMES R., SMITH H. et coll. - *Food intolerance and the irritable bowel syndrome*. **Gut**, 1989,**30**,1099-1104.
- NAPARSTEK Y. et PLOTZ P.H. - *The rôle of autoantibodies in auto-immune disease*. **Ann. Rev. Immunol.**, 1993,**11**,79-104.
- NAVEAU S., AUBERT A., POYNARD T. et CHAPUT J.C. - *Troubles fonctionnels intestinaux*. **Encycl. Med. Chir. Estomac-Intestin**, 1986,**9058-A-10**, 8 pages.
- NAYLOR R.L., GOLBURG R.J., MOONEY H. et coll. - *Ecology : nature's subsidies to shrimp and salmon farming*. **Science**, 1998,**282**, 883-884.
- NETTER P., LOEUILLE D., GILLET P. et coll. - *Les chondrocalcinoses articulaires. Etat actuel des recherches concernant les formes familiales*. **Rev. Rhum.**, 1999,**66**, Ibis, 68S-71S.
- NEU S. et RANSBERGER K. - *Les enzymes santé*, 1 vol., 1995, **Jouvence édit. Genève**, 231 pages.
- NEUBERGER J. - *Primary biliary cirrhosis*. **Lancet**, 1997,**350**, 875-879.
- NEWMANN L.S., ROSÉ C.S. et MAIER L.A. - *Sarcoïdosis*. **N. Engl. J. Med.**, 1997, **336**,1224-1234.
- NEWMAN-TAYLOR A. - *Environmental déterminants of asthma*. **Lancet**, 1995, **345**, 296-299.
- NEWMARK P. - *Multiple sclerosis and viruses*. **Nature**, 1985,**318**,101.
- NICHOLS M.J. et NEWSOME W.T. - *The neurobiology of cognition*. **Nature**, 1999, 402,C35-C38.
- NICOLAS P., MOR A. et DELFOUR A. - *Les peptides de la défense antimicrobienne des vertébrés*. **Médecine/Sciences**, 1992,**8**,423-431.
- NIENBERG A. - *L'endothélium vasculaire : un organe cible du diabète*. **Ann. Endocrinol.**,2002,**63**,1S13-1S17.
- NORDAU C.G. et BELJANSKI M. - *Beljanski, un novateur en biomédecine. Concepts, théories, applications*, 1 vol., 1996, **EVI Liberty Corp édit. New York**, 118 pages.
- NORSTEDT C, LANNFELT L. et WINBLAD B. - *Alzheimer's disease : a molecular perspective*. **J. Intern. Med.**, 1994,**235**,195-198.
- NOSEWORTHY J.H. - *Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis*. **Nature**, 1999,**399**, A40-A47.
- ODDY W.H., HOLT P.G., SLY P.D. et coll. - *Association between breast feeding and asthma in 6 years old children : findings of a prospective birth cohort study*. **Brit.Med.j'**, 1999,**319**,815-819.
- O'DELL J.R., BLAKELY K.W., MALLEK J.A. et coll. - *Treatment of early séropositive rheumatoid arthritis. A two year, double blind comparison of minocycline with hydroxychloroquine*. **Arthritis Rheum.**, 2001,**44**,2235-2241.
- O'FARRELLY C, MARTEN D., MELCHER D. et coll. - *Association between villous atrophy in rheumatoid arthritis and a rheumatoid factor and gliadin-specific IgG*. **Lancet**, 1988,**2**,819-822.

- OGOREK C.P. et FISHER R.S. - *Différenciation between Crohn's disease and ulcerative colins.* **Med. Clin. North Am.**, 1994,78,1249-1258.
- OLSON R.A. et FREY K.J. - *Nutritional quality of cereal grains. Genetic and agronomic improvement.* dans les séries **Agronomy Madison (USA)**, 1 vol., 1987, n° 28, 511 pages.
- ORTONNE N. et ORTONNE J.P. - *Psoriasis : pathogénie.* **Presse Med.**, 1999, 28, 1259-1265.
- OTT P., LAIRON D. et VOGTMANN H. - *Quel avenir pour l'agriculture biologique ?* **La Recherche**, 1990, suppl. n° 227, 28-31.
- OUDE ELFERINK R.P.J. et GROEN A.K. - *The mechanism of biliary lipid secretion and its defects.* **Gastroenterol. Clin. North Amer.**, 1999, 28, 59-74.
- OWEN R.L. - *M cells. Entryways of opportunity for enteropathogens.* **J. Exp. Med.**, 1994, 180, 7-9.
- PAGANELLI R., LEVINSKY R.J., BROSTOFF J. et coll. - *Immune complexes containing food proteins in normal and atopic subjects after oral challenge and effect of sodium cromoglycate on antigen absorption.* **Lancet**, 1979, 1, 1270-1272.
- PALMBLAD J., HAFSTROM I. et RINGERTZ B. - *Antirheumatic effects of fasting.* **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, 1991, 17, 351-362.
- PAMIES R.J. et CRAWFORD D.R. - *Tumor markers : an update.* **Med. Clin. North Am.**, 1996, 80, 185-199.
- PANITCH H.S., HIRSCH R.L., HALEY A.S. et coll. - *Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon.* **Lancet**, 1987, 1, 893-894.
- PANUSH R.S., CARTER R.L., KATZ P. et coll. - *Diet therapy for rheumatoid arthritis.* **Arthritis. Rheum.**, 1983, 26, 462-471.
- PANUSH R.S., STROUD R.M. et WEBSTER E.M. - *Food induced (allergie) arthritis. Inflammatory arthritis exacerbated by milk.* **Arthritis. Rheum.**, 1986, 29, 220-226.
- PAPO T., PIETTE J.C., LE THI HUONG DU et coll. - *Antineutrophil cytoplasmic antibodies in polycondritis.* **Ann. Rheum. Dis.**, 1993, 52, 384-385.
- PARIENTE R. - *Traitement des bronchopneumopathies chroniques destructives.* **Rev. Mal. Respir.**, 1993, 10, 69-70.
- PARK J.H., PHOTHIMAT P., OATES C.T. et coll. - *Use of P31 magnetic resonance spectroscopy of patients with fibromyalgia.* **Arthritis Rheum.**, 1998, 41, 406-413.
- PARKES A.L. et HUGHES G.R.V. - *Rheumatoid arthritis and food : a case study.* **Br. Med. J.**, 1981, 282, 2027-2029.
- PARKKARI J., NATRI A., KANNUS P. et coll. - *A controlled trial of the health benefits of regular walking on a golf course.* **Am. J. Med.**, 2000, 109, 102-108.
- PARRY M., ARNELL N., HULME M. et coll. - *Adapting to the inevitable.* **Nature**, 1998, 395, 741.
- PAUL C. et DUBERTRET L. - *Psoriasis : physiopathologie et génétique.* **Médecine Thérapeutique**, 1997, 3, 235-241.
- PAUL S. et RÉGULIER E. - *Bases moléculaires de Voncogénèse.* **Ann. Biol. Clin.**, 2001, 59, 393-402.
- PAULING L. - *Abusez des vitamines*, 1 vol., 1988, Tchou édit. Paris, 252 pages.
- PAULY D., WATSON R. et CHRISTENSEN - *Quand le poisson vient à manquer.* **La Recherche**, 2002, n° 355, 80-83.
- PAUTHE C. et OZANNE J.M. - *L'alimentation crue en 400 recettes.* 1 vol., 1999, F.-X. de Guibert édit. Paris, 518 pages.
- PEDERSEN I.G., KNUDSEN N., PERRILD H. et coll. - *TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre : a comparison of two competitive binding assays.* **Clin. Endocrinol.**, 2001, 55, 381-390.

- PELLETIER G. - *Lithiase biliaire et complications*. **Rev. Prat.**, 202,**52**,427-433.
- PELLETIER J. et ALI-CHERIF A. - « *Sclérose en plaques plus* » : les leucoencéphalopathies aux frontières de la médecine interne. **Rev. Med. Interne**, 2000, 21, 1104-1113.
- PELTIER A.-P. - *Le complément en rhumatologie*. In *ImmunoRhumatologie à l'usage du praticien*. 1 vol. (J. Sany et J. Clôt), 1980, **Specia édit. Paris**, 87-95.
- PENNISI E. - *The human genome*. **Science**, 2001,**291**,1177-1180.
- PERDU J. - *Polychondrite atrophiante : manifestations vasculaires et critères diagnostiques*. **Sang. Thromb. Vaiss.**, 2001,**13**,173-177.
- PESCHANSKI M. - *Les jonctions communicantes (gap-junctions) peuvent être mono-directionnelles*. Médecine/Sciences, 1994,**10**,218-219.
- PETTERSSON E. - *IgA nephropathy : 30 years on*. **J. Intern. Med.**, 1997,**242**, 349-353.
- PÉTRIE J., SMALL M. et CONNELL J. - *Glitazones, a prospect for non insulin dependent diabètes*. **Lancet**, 1997,**349**,70-71.
- PFEIFER J.D., WICK M.J., ROBERTS R.L. et coll. - *Phagocytic processing of bacterial antigens for class II MHC presentation to T cells*. **Nature**, 1993, **361**, 359-362.
- PHILIP T., PHILIP I., FAVROT M. et coll. - *Une théorie génétique globale pour la cancérogénèse ?* **J. Génét. Hum.**, 1984,**32**, 313-333.
- PHILLIPS P.E. - *How do bacteria cause chronic arthritis ?* **J. Rheumatol.**, 1989,**16**, 1017-1019.
- PICARD S. - *Lipoprotéines de basse densité oxydées et athérosclérose : certitudes et incertitudes*. **Sang. Throm. Vaiss.**, 1996,**8**,245-250.
- Picco P., GATTORNO S., MARCHESE N. et coll. - *Increased gut permeability in juvenile chronic arthrides. A multivariate analysis of the diagnostic parameters*. **Clin. Exp. Rheumatol.**, 2000,**18**,773-778.
- PICHE T., COLLINS S.M. et RAMPAL P. - *Rôle des infections digestives et de l'inflammation dans les troubles fonctionnels intestinaux*. **Gastroentérol. Clin. Biol.**, 2002,**26**,624-629.
- PICLET G. - *Le poisson*. In *Alimentation et Nutrition humaines*, 1 vol., 1992, **ESF édit. (Paris)**, 811-832.
- PIESEN Y. - *Pollution des sols : risques pour la santé*. **Concours Médical**, 1997, **119**, 1582.
- PIN I., PILENKO M.C., GUIGAN C. et coll. - *Épidémiologie de l'allergie respiratoire de l'enfant*. **Arch. Pédiatr.**, 1999,**6**, Suppl. 1,6-13.
- PINCUS T. et CALLAHAN L.F. - *What is the natural history of rheumatoid arthritis ?* **Rheum.Dis. Clin.North Am.**, 1993,**19**,123-151.
- PIPERNO-NEUMANN - *Les marqueurs tumoraux en 1996*. **Gazette Médicale**, 1996, **103**, n° 17,17-20.
- PIRONI L., MIGLIOLI M., VALPIANI D. et coll. - *Effect of non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on intestinal permeability in first degree relatives of patients with Crohn's disease*. **Gut**, 1992,**33**, S47.
- PISACANE A., IMPAGLIAZZO N., Russo M. et coll. - *Breast feeding and multiple sclerosis*. **Br.Med. J.**, 1994,**308**,1411-1412.
- PISCHINGER A. - *Le système de la régulation de base*, 1 vol., 1994, **Haug International édit. Bruxelles**, 244 pages.
- PLOIN M. - *Colopathie : une gêne permanente*. **Gazette Médicale**, 1996,**103**, n° 15, 37-38.
- POINDESSOUS J.L., MENEGOZ J.D. et STANEK M. - *La fibromyalgie, un diagnostic essentiellement clinique*. **Concours Médical**, 2000,**122**,249-253.
- POITOUT V. et ROBERTSON R.P. - *An integrated view of cell dysfunction in type II diabètes*. **Annu. Rev. Med.**, 1996,**47**,69-83.
- PORCELLI S.A. et MODLIN R.L. - *The CD1 System : antigen presenting molecules for*

- T cell recognition of lipids and glycolipids. *Annu. Rev. Immunol.*, 1999, 17, 297-329.
- PORCHET N., DUFOSSE J., DEGAND P. et coll. - *Les mucines humaines : pourquoi une telle hétérogénéité peptidique ? Médecine/Sciences*, 1991, 7, 1024-1030.
- POTTS M. - *Six milliards d'hommes sur terre. Pour la Science*, 2000, n° 269, 44-50.
- POULTER L.W., DUKE O., HOBBS S. et coll. - *Histochemical discrimination of HLA-DR positive cell populations in the normal and arthritic synovial lining. Clin. Exp. Immunol.*, 1982, 48, 381-388.
- POUPON R. - *Les « overlap » syndromes : hépatite auto-immune-cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune-cholangite sclérosante primitive. Presse Med.*, 2001, 30, 25-27.
- PRADALIER A. et LAUNAY J.M. - *Immunological aspects of migraine. Biomed. & Pharmacother.*, 1996, 50, 64-70.
- PRAILLET C., LORTAT-JACOB H. et GRIMAUD J.A. - *Les protéoglycanes. IL Rôles en pathologie. Médecine/Sciences*, 1998, 14, 421-428.
- PRATHER M., MIDGLEY P., ROWLAND F.S. et coll. - *The ozone loyer : the road not taken. Nature*, 1996, 381, 551-554.
- PRIER A. - *Effets des manipulations diététiques sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde. Presse Med.*, 1988, 17, 1181-1183.
- PRIEUR A.M. et JOB-DESLANDRE C. - *Les arthrites juvéniles idiopathiques. Aspects nosologiques actuels. Presse Med.*, 2000, 29, 499-501.
- PROUST J.J., QUADRI R.A., ARBOGAST A. et coll. - *Mécanismes moléculaires du dysfonctionnement lymphocytaire lié à l'âge. Path. Biol.*, 1996, 44, 729-736.
- PRUSINER S. - *Les maladies à prions. Pour la Science*, 1995, n° 209, 42-50.
- PRUSZKOWSKI A. et REVUZ J. - *Dermatite a topique : données épidémiologiques actuelles. Concours Médical*, 2000, 122, 1109-1113.
- RADFORD D J., THIN LUU N., HEWINS P. et coll. - *Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial ce Us. Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2851-2861.
- RADMAN M., TADDEI F. et HALLIDAY J. - *Correction des erreurs dans l'ADN : de la génétique bactérienne aux mécanismes de prédisposition héréditaire aux cancers chez l'homme. Médecine/Sciences*, 1994, 10, 1024-1030.
- RADZIWILL A.J., KUNTZER T. et STECK A.J. - *Mécanismes immunitaires et traitements du syndrome de Guillain-Barré et des polyradiculonévrites inflammatoires chroniques. Rev. Neurol.*, 2002, 158, 301-310.
- RAJ V. et LICHTENSTEIN D.R. - *Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol. Clin. North Amer.*, 1999, 28, 491-513.
- RAJPUT A.H. - *Environmental causation of Parkinson's disease. Arch. Neurol.*, 1993, 50, 651-652.
- RANSOHOFF R.M. et ESTES M.L. - *Astrocyte expression of major histocompatibility complex gene products in multiple sclerosis brain tissue obtained by stereotactic biopsy. Arch. Neurol.*, 1991, 48, 1244-1246.
- RAPHAËL J.C., SHARSHAR T., BOURDAIN F. et coll. - *Le syndrome de Guillain-Barré : de la description princeps aux concepts modernes. Ann. Med. Interne*, 1999, 150, 33-41.
- RAVAUD P. et AULELEY G.R. - *Causes et profils évolutifs des arthroses. Rev. Prat.*, 1996, 46, 2173-2177.
- REDINI F. - *Structure et régulation de l'expression des protéoglycanes du cartilage articulaire. Path. Biol.*, 2001, 49, 364-375.
- REICHEL T. W.E., KNIVSBERG A.M., NODLAND M. et coll. - *Urinary peptide levels and patterns in autistic children from seven countries, and the effect of dietary intervention after 4 years. Dev. Brain Dysfunct.*, 1997, 10, 44-55.

- REICHLIN S. - *Mechanisms of disease : neuroendocrine immune interactions*. **N. Engl. J. Med.**, 1993,329,1246-1253.
- REID A.J.C., HARRISON B.D.W., WATTS R.A. et coll. - *Churg-Strauss syndrome in a district hospital*. **QJ. Med.**, 1998,91,219-229.
- REID S., CHALDER T., CLEARE A. et coll. - *Extracts from « clinical évidence » : chronic fatigue syndrome*. **Br. Med. J.**, 2000,320,292-296.
- RENAUD S. et DE LORGERIL M. - *Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease*. **Lancet**, 1992,339,1523-1526.
- RICE R., GULLISON R. et REID J. - *Peut-on sauver les forêts tropicales ? Pour la Science*, 1997, n° 236,58-62.
- RICQUIER D., MIROUX B., DELMAR GONZALES-BARROSO M. et BOUILLAUD F. - *Couplage respiratoire, UCP et ion superoxyde*. **Médecine/Sciences**, 2002, 18,537-539.
- RIEMENSCHNEIDER M., LAUTENSCHLAGER N., WAGENS-FEIL S. et coll. - *Cerebro spinal fluid tau and b-amyloid 42 proteins identify Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment*. **Arch. Neurol.**, 2002, 59,1729-1734.
- RIGAUD A.S. et FORETTEF. - *Maladie d'Alzheimer : vision d'ensemble, aspects cliniques, facteurs de risque et prévention*. **Médecine/Sciences**, 2002, 18, 689-696.
- RIORDAN A.M., HUNTER J.O., COWAN R.E. et coll. - *Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet : East Anglian Multicentre Controlled Trial*. **Lancet**, 1993,342,1131-1134.
- RIVALS-JONQUET F. - *Diététique thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde*. Mémoire, **Université de Nancy**, septembre 1992,57 pages.
- ROBBANA-BARNAT S., RIALLAND E., RABÂCHE M. et coll. - *Les aminés hétérocycliques dans les aliments : de la formation à la prévention*. **Publication de l'IME et du CNAM**, 1994,23 pages.
- ROBERT B. et ROBERT h. - *Le vieillissement du tissu conjonctif*. **Triangle**, 1974,14, 163-171.
- ROBERT J.M. - *Génétique*. 1 vol., 1983, **Flammarion édit. Paris**, 433 pages.
- ROBERT M. - *Dégradation de la qualité des sols : risques pour la santé et l'environnement*. **Bull. Acad. Nat. Méd.**, 1997,181,21-42.
- ROGERS P., HASSAN J., BRESNIHAN B. et coll. - *Antibodies to proteus in rheumatoid arthritis*. **Br. J. Rheum.**, 1988,27 (suppl. 11), 90-94.
- ROBLOT P. - *Quand penser à la maladie de Horton ?* **Rev. Prat.**, 1999,49, 593-597.
- ROHART C. et BENHAMOU CL. - *Ostéoporose*. **Rev. Prat.**, 2000,50, 85-92.
- RONDA N., GATTI R., GIACOSA R. et coll. - *Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients are internalized by fibroblasts via a caveolin-linked pathway*. **Arthritis Rheum.**, 2002,46,1595-1601.
- ROSBOROUGH N.K. (de), MILO R., LEES M.B. et coll. - *Reactivity to myelin antigens in multiple sclerosis. Peripheral blood lymphocytes respond predominantly to myelin oligodendrocyte glycoprotein*. **J. Clin. Invest.**, 1993,92, 2602-2608.
- ROSCHE P.J. - *Stressful life events and Graves' disease*. **Lancet**, 1993, 342, 566-567.
- ROSTOKER G., DELPRATO S., PETIT-PHAR M. et coll. - *IgA antiigliadin antibodies as a possible marker adults with primary glomerulonephritis*. **N. Engl. J. Med.**, 1989,320,1283-1284.
- ROTHMAN K J. - *Placebo mania*. **Brit. Med. J.**, 1996,313,3-4.
- ROTHSCHILD B.M. et WOODS R.J. - *La polyarthrite rhumatoïde vient-elle du nouveau monde ?* **Rev. Rhum.**, 1990,57,271-274.
- ROUGEMONT D. - *Régression de la plaque d'athérome : mythe ou réalité ?* **Encycl. Med. Chir.** (Instantanés Médicaux), 1992,3,7-8.

- ROUILLON F., DELHOMMEAU L. et VINCENEUX P. - *Le syndrome de fatigue chronique*. **Presse Med.**, 1996,25,2031-2036.
- Rouis M., NIGON F. et CHAPMAN M J. - *Rôle des macrophages dans l'athérogénèse*. **Presse Med.**, 1991,20,401-403.
- ROUSH W. - *Protein studies try to puzzle out Alz.heimer's tangles*. **Science**, 1995, 267,793-794.
- ROUSSAT J., LEMAIRE V. et VITALE C. - *Polyarthrite rhumatoïde et régime alimentaire*. **Actualités rhumatologiques Lariboisière-Viggo Petersen**, 1987,25-32.
- Roux C. - *Le calcium dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose*. **Rev. Rhum.**, 1995,62,783-786.
- Roux C. — *Traitement médicamenteux des ostéoporoses post-ménopausiques et cortisoniques*. **Rev. Rhum.**, 2002,69,971-981.
- Roux H. et FERSKO I. - *La maladie de Behçet en quête de son étiologie*. **Rev. Rhum.**, 1995,62,357-360.
- RUDICK R.A. - *Betaseron for multiple sclerosis : implications for therapeutics*. **Arch. Neurol.**, 1994,51,125-129.
- RUEHM S.G., GOYEN M., BARKHAUSEN J. et coll. - *Rapid magnetic résonance angiography for détection of atherosclerosis*. **Lancet**, 2001,357,1086-1091.
- RUOSLAHTI E. - *Cancer et métastases*. **Pour la Science**, 1996, n° 229,44-49.
- RUSCH HP. - *La fécondité du sol*. 1 vol., 1972, **Le Courrier du Livre édit. Paris**, 311 pages.
- RUSSELL I.J., ORR M.D., LITTMAN B. et coll. - *Elevated cerebrospinal fluid levels in substance P in patients with the fibromyalgia syndrome*. **Arthritis Rheum.**, 1994,37,1593-1601.
- RUSSO-MARIE F. - *Mécanisme de la réaction inflammatoire*. Dans *Immuno-Rhumatologie (J. Sany et J. Clôt)*, 1 vol., 1989, **Flammarion édit. Paris**, 63-82.
- RUSTING R. - *Les causes du vieillissement*. **Pour la Science**, 1993, n° 184,54-62.
- SABRAN-GUILLIN V. - *Maladie maniaco-dépressive. Aspects cliniques et nosographiques*. **Médecine Thérapeutique**, 1997,3,257-262.
- SADOVNIK A.D., PATY D.W. et YANNAKOULIAS G. - *Concurrence of multiple sclerosis and inflammatory bowel disease*. **N. Engl. J. Med.**, 1989,321,762.
- SAFINA C. - *Les excès de la pêche en mer*. **Pour la Science**, 1996, n° 219,28-36.
- SAILOR W.C., BODANSKY D., BRAUN C. et coll. - *Nuclear power : A nuclear solution to climate change ?* **Science**, 2000,288,1177-1178.
- SAINT-CLAIR E.W., WILKINSON W.E., PISETSKY D.S. et coll. - *The effects of intravenous doxycycline therapy for rheumatoid arthritis. A randomised, double blind, placebo controlled trial*. **Arthritis Rheum.**, 2001,44,1043-1047.
- SAINT-MÉZARD P. et DAVID B. - *Médiateurs responsables de l'urticaire*. **Ann. Dermatol. Vénérolog.**, 2001,128,1123-1126.
- SALMERON J., HU F.B., MANSON J.A.E. et coll. - *Dietary fat intake and risk of 2 diabetes in women*. **Am. J. Clin. Nutr.**, 2001,73,1019-1026.
- SAMSON J. et KUFFER R. - *Aphtes et aphteses*. **Éditions Techniques. Encycl. Med. Chir. Dermatologie**, 1992,12850 A10 Paris, 14 pages.
- SANDBORN W J. - *Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease : definitive answers and remaining questions*. **Gastroentérol.**, 1995,109,1001-1003.
- SANDS B.E. et PODOLSKY D.K. - *The trefoil peptide family*. **Annu. Rev. Physiol.**, 1996,58,253-273.
- SANTIS A. (de), ADDOLORATO G., ROMITO A. et coll. - *Schizophrénie symptoms and SPECT abnormalities in a celiac patient : régression after a gluten free diet*. **J. Intern. Med.**, 1997,242,421-423.
- SANY J. — *Polyarthrite rhumatoïde*. In *ImmunoRhumatologie à l'usage du praticien (J. Sany et J. Clôt)*, 1 vol., 1980, **Specia édit. Paris**, 174-201.

- SANY J. - *Les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde.* **Presse Med.**, 1990,19,1479-1481.
- SARAZIN M. et DUBOIS B. - *Trouble cognitif léger ou maladie d'Alzheimer au stade pré-déméntiel ?* **Rev. Neurol.**, 2002,158, 5S30-5S34.
- SARKER S.A. et GYR K. - *Non immunological defence mechanisms of the gut.* **Gut**, 1992,33,987-993.
- SARTOR R.B. - *Postoperative recurrence of Crohn's disease : the enemy is within the fecal stream.* **Gastroenterol.**, 1998,114, 398-407.
- SATO M., KOJUNA H., TAKAYAMA K. et coll. - *Glomerular deposition of food antigens in IgA nephropathy.* **Clin. Exp. Immunol.**, 1988,73, 295-299.
- SAVARY S. et TENG P.S. - *Les protections des cultures dans une agriculture durable.* **La Recherche**, 1994,25,1322-1329.
- SAYAG J. — *Urticaire et œdème de Quincke. Étiologie, diagnostic, traitement.* **Rev. Prat.**, 1993,43,121-126.
- SCHAFFER C.M. - *Physical urticaria.* **Immunol. Allerg. Clin. North Amer.**, 1995, 15,679-699.
- SCHAMACHER Jr H.R. - *Reactive arthritis.* **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, 1998, 24,261-273.
- SCHAPIRA A.H.V. - *Parkinson's disease.* **Brit. Med. J.**, 1999,318,311-314.
- SCHATZKIN A., GREENWALD P., BYAR D.P. et coll. - *Cancer du sein : l'hypothèse des graisses alimentaires toujours d'actualité.* **JAMA**, 1989,14,901-906.
- SCHWARTZ L. - *Le cancer résiste à la science.* **La Recherche**, 1996, n° 284, 54-60.
- SCHEIMAN J.M. - *NSAIDs, gastrointestinal injury and cytoprotection.* **Gastroenterol. Clin. North Am**, 1996,25,279-298.
- SCHLIENGER J.L., GRUNENBERGER F. et PRADIGNAC A. - *Insulino résistance : du concept aux conséquences cliniques.* **Rev. Franc. Endocrinol. Clin.**, 1993, 34, 635-643.
- SCHMIDT K. - *Corning to grips with the World's greenhouse gases.* **Science**, 1998, 281,504-506.
- SCHMITT W.H., LINDER R., REINHOLD-KELLER E. et coll. - *Improved differentiation between Churg-Strauss syndrome and Wegener's granulomatosis by an artificial neural network.* **Arthritis Rheum.**, 2001,44,1887-1896.
- SCHNEIDER S., RAMPAL A., HEBUTERNE X. et coll. - *Les colites microscopiques.* **Gastroenterol. Clin. Biol.**, 1998,22,431-441.
- SCHNOHR P., PARNER J. et LANGE P. - *Mortality in joggers : population based study of 4658 men.* **Br. Med. J.**, 2000,321,602-603.
- SCHUBBERT R., RENZ D., SCHMITZ B. et coll. - *Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen and liver via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA.* **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 1997,94,961-966.
- SCHWEIGHOFFER F. - *Un même gène pour plusieurs protéines.* **Pour la Science**, 2002, n° 296,44-51.
- SCIAMA Y. - *Quels seuils pour le mercure ?* **La Recherche**, 2001, n° 339,93-94.
- SCOTT-BURDEN T. - *Extracellular matrix : the cellular environment.* **News Physiol. Sci.**, 1994,9,110-115.
- SEGAL B.M., KLINMAN D.M. et SHEVACH E.M. - *Microbial products induce autoimmune disease by an IL-12-dependent pathway.* **J. Immunol.** 1997, 158, 5087-5090.
- SEIDENFELD J., SAMSON D.J., HASSELBLAD V. et coll. - *Single therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer : a systemic review and meta analysis.* **Ann. Intern. Med.**, 2000,132,566-577.
- SEIGNALET J. - *Le groupage HLA en rhumatologie.* **1 vol., 1986, Masson édit. Paris**, 193 pages.

- SEIGNALET J. - *Les associations entre HLA et polyarthrite rhumatoïde. II, Une théorie sur la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde.* **Rev. Internat. Rhum.**, 1989a, **19**,155-170.
- SEIGNALET J. - *HLA et maladies.* Dans *Immuno-Rhumatologie (J. Sany et J. Clôt)*, 1 vol., 1989b, **Flammarion édit. Paris**, 99-116.
- SEIGNALET J. - *Dietjasting, and rheumatoid arthritis.* **Lancet**, 1992a, **339**,68-69.
- SEIGNALET J. - *Résultats d'un régime riche en aliments crus, excluant céréales et produits laitiers dans la polyarthrite rhumatoïde.* **Lyon Méditerranée Méd.**, 1992b, **28**, 825-832.
- SEIGNALET J. - *Maladies auto-immunes et régime alimentaire.* **Vous et votre santé**, 1994, n° 16,8-11.
- SEIGNALET J. - *Intérêt majeur d'un régime alimentaire dans la spondylarthrite ankylosante (Première partie).* **Bulletin AMKI**, 1995a, n° 10, 2-6.
- SEIGNALET J. — *Intérêt majeur d'un régime alimentaire dans la spondylarthrite ankylosante (Deuxième partie).* **Bulletin AMKI**, 1995b, n° 11, 2-5.
- SEIGNALET J. - *Un régime contre l'encrassement.* **Vous et votre santé**, 1996a, n° 31, 14-17.
- SEIGNALET J. - *Mieux manger pour mieux éliminer.* **Vous et votre santé**, 1996b, n° 32,15-18.
- SEIGNALET J. - *La maladie de Crohn est souvent curable par un régime alimentaire bien choisi.* **Aesculape**, 1998, n° 13,11-14.
- SEIGNALET J. - *Le diabète de la maturité est souvent curable par un régime alimentaire de type ancestral (1^{re} partie).* **Bulletin AMKI**, 1999a, n° 24, 3-10.
- SEIGNALET J. - *Le diabète de la maturité est souvent curable par un régime alimentaire de type ancestral (2^e partie).* **Bulletin AMKI**, 1999b, n° 25,3-10.
- SEIGNALET J. - *Un régime alimentaire peut guérir la dépression nerveuse unipolaire endogène.* **Vous et les libertés**, 1999c, n° 3,10-13.
- SEIGNALET J. - *Nutrithérapie et maladies auto-immunes.* **Aesculape**, 1999d, suppl. n° 21,30-63.
- SEIGNALET J. - *La maladie de Behçet n'est pas incurable.* **Aesculape**, 2000, n° 26, 27-37.
- SEIGNALET J. - *Commentaire sur l'article du Docteur Éric Menêt : « Autisme : une maladie auto-immune ? »* **Bulletin AMKI**, 2002, n° 3, 3-7.
- SEIGNALET J. - *Intérêt d'un régime alimentaire bien choisi dans la maladie de Parkinson.* **Recto/Verseau**, 2002, n° 128,12-14.
- SEIGNALET J. et ASSENS C. - *Les associations entre HLA et polyarthrite rhumatoïde. I. Analyse des associations.* **Rev. Internat. Rhum.**, 1989,**19**, 139-152.
- SEIGNALET J., PAUTHE C, REYNIER J. et coll. - *Résultats préliminaires d'un régime sans blé et sans lait dans la polyarthrite rhumatoïde.* **Presse Med.**, 1989, 18, 1931-1932.
- SEILER N. — *Le tractus gastro-intestinal comme source de polyamines dans la croissance tumorale.* Dans *Les polyamines : chimie, biologie clinique*, 1 vol., 1991, **Médecine/Sciences, Flammarion édit. Paris**, 222-236.
- SEILER N. et MOULINOUX J.P. - *Les polyamines présentent-elles un intérêt dans le traitement du cancer ?* **Médecine/Sciences**, 1996,**12**,745-755.
- SEILHEAN D. - *Neuropathologie de la sclérose en plaques.* **Médecine Thérapeutique**, 2001,7, suppl. 1,47-50.
- SELKOE D.J. - *Alzheimer's disease is a synaptic failure.* **Science**, 2002, **298**, 789-791.
- SELLMEYER D.E., STONE K.L., SÉBASTIAN A. et coll. - *A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in post menopausal women.* **Am. J. Clin. Nutr.**, 2001,73,118-122.

- SERRANO E., PRECODANI J. et DIDIER A. - *Rhinites allergiques*. **Rev. Prat.**, 2000, 50,1537-1541.
- SERRATRICE G. - *Le syndrome de Guillain-Barré : évolution des idées*. **Rev. Neurol.** Paris, 1996,152,333-338.
- SEVERIJNEN A.J., KOOL J., SWAAK A.J.G. et coll. - *Intestinal flora of patients with rheumatoid arthritis : induction of chronic arthritis in rats by cell wall fragments from isolated eubacterium aerofaciens strains*. **Br. J. Rheum.**, 1990, 29, 433-439.
- SHANAHAN F. - *Crohn's disease*. **Lancet**, 2002,359,62-69.
- SHEFFIELD E.A. - *Pathology of sarcoidosis*. **Clin. Chest. Med.**, 1997,18, 741-754.
- SHICHIKAWA K., TAKENAKA Y., YUKIOKA M. et coll. - *Polyenthesitis*. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, 1992,18,203-213.
- SHUKLA V.K.S., JENSEN G.E. et CLAUSEN J. - *Erythrocytes glutathione peroxydase deficiency in multiple sclerosis*. **Acta Neurol. Scand.**, 1977, 56, 542-550.
- SIEPER J., BRAUN J., DORING E. et coll. - *Aetiological rôle of bacteria associated with reactive arthritis in pauciarticular juvenile chronic arthritis*. **Ann. Rheum. Dis.**, 1992,51,1208-1214.
- SILVERMAN E.K. et SPEIZER E. - *Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease*. **Med. Clin. North Am.**, 1996,80,501-522.
- SIMILOWSKI T. - *Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire chronique*. **Rev. Prat.**, 2001,51, "1066-1071.
- SIMMONDS N.W. - *Principes d'amélioration génétique des végétaux*. 1 vol., 1988, **Les Presses de l'Université Laval édit. Québec**, 406 pages.
- SIMMS R.W. - *Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome ?* **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, 1996,22,245-266.
- SIMON A. - *Dépistage et prévention de l'athérosclérose*. **Concours Médical**, 1996, 118,1264-1266.
- SIMONIAN M.A. et COYLE J.T. - *Oxydative stress in neurodegenerative diseases*. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, 1996,36, 83-106.
- SKOLDSTAM L., LARSSON L. et LINDSTROM F.D. - *Effects of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis*. **Scand. J. Rheumatol.**, 1979,8,249-255.
- SKOLDSTAM L. - *Vegetarian diets and rheumatoid arthritis*. **Nord. Med.**, 1989,104, 124.
- SKOLDSTAM L. et MAGNUSSON K.E. - *Fasting, intestinal permeability and rheumatoid arthritis*. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, 1991,17, 363-371.
- SKUSE G.R. et LUDLOW J.W. - *Tumour suppressor genes in disease and therapy*. **Lancet**, 1995,345,902-906.
- SKYLER J.S. - *Diabetic complications. The importance of glucose control*. **Endocr. Metab. Clin. North. Am.**, 1996,25,243 254.
- SLAMA G. - *Hypoglycémie*. **Rev. Prat.**, 1998,48,1821-1826.
- SLAVIN R.G. - *Chronic sinusitis*. **Immunol. A Herg. Clin. North Amer.**, 1996, 16, 35-48.
- SLOAN-LANCASTER J. et ALLEN P.M. - *Altered peptide ligand induced partial T cell activation*. **Annu. Rev. Immunol.**, 1996,14,1-27.
- SNAITH M.L. - *Goût, hyperuricaemia and crystal arthritis*. **Br. Med. J.**, 1995, 310, 521-524.
- SOBOL H. - *Aspects génétiques des cancers. De la clinique à la génétique moléculaire*. **Path. Biol.**, 1994,42,92-93.
- SODERHOLM J.D., OLAISON G., PETERSON K.H. et coll. - *Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease*. **Gut**, 2002,50,307-313.
- SOFAER G. - *Crohn's disease : the genetic contribution*. **Gut**, 1993,34,869-871.

- SOLLID L.M. - *Molecular basis of celiac disease*. **Annu. Rev. Immunol.**, 2000,**18**, 53-81.
- SORISKY A., PARDASANI D., GAGNON A. et coll. - *Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture*. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 1996,**81**,3428-3431.
- SOULIER C., BARON D., SARAUX A. et coll. - *Quatre nouveaux cas de colite collagène associée à des manifestations articulaires*. **Rev. Rhum.**, 1996,**63**,697-704.
- SOUTHWOOD S., SIDNEY J., KONDO A. et coll. - *Several common HLA-DR types share largely overlapping peptide binding répertoires*. **J. Immunol.**, 1998,**160**, 3363-3373.
- SPEICH M. et BOUSQUET B. - *Magnésium en biologie clinique*. **Feuillets de Biologie**, 1992,**33**,31-37.
- SPENGLER U., PAPE G.R., HOFFMANN R.M. et coll. - *Differential expression of MHC class II subregion products on bile duct epithelial cells and hepatocytes in patients with primary biliary cirrhosis*. **Hepatology**, 1988, **8**,459-462.
- STADLER R.H., BLANK I., VARGA N. et coll. - *Acrylamide from Maillard reaction products*. **Nature**, 2002,**419**,449-450.
- STEENLAND K. - *Chronic neurological effects of organophosphate pesticides*. **Br. Med. J.**, 1996,**312**,1312-1313.
- STEFANSON K., DIEPERINK M.E., RICHMAN D.P. et coll. - *Sharing of antigenic determinants between the nicotinic acetylcholine receptor and proteins in Escherichia coli, Proteus vulgaris and Klebsiella pneumoniae. Possible rôle in pathogenesis of myasthenia gravis*. **N. Engl. J. Med.**, 1985,**312**, 221-225.
- STEIN R.B. et LICHTENSTEIN G.R. - *Médical therapy for Crohn's disease : the state of the art*. **Surg.Clin.North Amer.**,2001,**81**,71-101.
- STEINBERG D. - *Atherogenesis in perspective : hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime*. **Nature Med.**, 2002,**8**,1211-1217.
- STENDER S., DYERBERG J., HOLMER G. et coll. - *The influence of trans fatty acids on health : a report from the Danish Nutrition Council*. **Clin. Science**, 1995, **88**, 375-392.
- STEPHAN J.L. et GALAMBRUN C. - *Syndrome d'activation lymphohistiocytaire chez l'enfant*. **Arch. Pédiatr.**, 2000,**7**,278-286.
- STEPHAN J.L. - *Histiocytoses langerhansiennes et non langerhansiennes*. **Arch. Pédiatr.**, 2002,**9**,934-941.
- STOCK R. - *Spasmophilia*. **Aesculape**, 1998,**15**,19-25.
- STOCKLEY R.A. - *The pathogenesis of chronic obstructive lung diseases : implications for therapy*. **Q. J. Med.**, 1995, **88**,141-146.
- STOKSTAD E. - *Scant evidence for an epidemic of autism*. **Science**, 2001,**294**, 35.
- STREETEN D.H.P. - *The nature of chronic fatigue*. **JAMA**, 1998,**280**,1094-1095.
- STROOPER (De) B. - *Alzheimer's disease : closing in on g-secretase*. **Nature**, 2000, **405**,627-629.
- SWANK R.L., LERSTAD O. et STROM A. - *Multiple sclerosis in rural Norway : its geographic distribution and occupational incidence in relation to nutrition*. **N. Engl. J. Méd.**, 1952,**246**,721-728.
- SWANK R.L. - *Multiple sclerosis fat-oil relationship*. **Nutrition**, 1991,**7**,368-376.
- TAKENO M., KARIYONE A., YAMASHITA N. et coll. - *Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice*. **Arthritis Rheum.**, 1995,**38**,426-432.
- TALAL N. - *What is going to happen tomorrow as far as Sjögren's syndrome is concerned ?* **Ann. Med. Interne**, 1993,**144**,21-22.
- TAN G.H. et NELSON R.L. - *Pharmacologic treatment options for non insulin dependent diabetes mellitus*. **Mayo Clin. Proc.**, 1996,**71**,763-768.

- TANDON N., METCALFE R.A., BARNETT D. et coll. - *Expression of the costimulatory molecule B71BB1 in auto-immune thyroid disease*. *Q. J. Med.*, 1994,87,231-236.
- TAUBES G. - *New study says low-fat diet can lower blood pressure*. **Science**, 1997, **276**,350.
- TAYLOR M. et KERR D. - *Diabète control and complications : a coming of AGE*. **Lancet**, 1996,347,485.
- TAZI A., SOLER P. et HANCE J. - *Pathogénie de la sarcoïdose*. **Rev. Prat**, 1994, 44, 2017-2023.
- TEDGUI A. et LEVY B. - *Biologie de la paroi artérielle. Aspects nouveaux et pathologiques*. 1 vol., 1994, **Masson édit. Paris**, 87 pages.
- TEMIN H.M. - *L'origine des rétrovirus*. **La Recherche**, 1984,15,192-203.
- THARP M.D. et LONGLEY Jr B.J. - *Mastocytosis*. **Dermatol. Clin.**, 2001,19,679-696.
- THIERY J.P. et SASTRE-GARAU X. - *Processus métastatique*. **Rev. Prat.**, 1995, 45, 1909-1919.
- THIS H. - *Le secret du pain*. **Pour la Science**, 2001, n° **286**,5.
- THIVOLET J. - *Dermatite herpétiforme*. **Rev. Prat.**, 1994,44, 2001-2003.
- THOMAS J., TOMB E. et THOMAS E. - *La migraine. Sa guérison*. **Aesculape**, 2000, n° 23,17-22.
- THOME A., EL KHOURY I. et GUAYAD E. - *La maladie de Behçet. Facteurs génétiques, aspects immunologiques et nouveautés thérapeutiques*. **Presse Med.**, 1999,28,1080-1084.
- TILLEY B.C., ALARCON G.S., HEYSE S.P. et coll. - *Minocycline in rheumatoid arthritis. A 48 weeks, double blind, placebo controlled trial*. **Ann. Intern. Med.**, 1995,122,81-89.
- TIMMERMAN A., OBERHUBER J., BÂCHER A. et coll. - *Increased El Nino frequency in climate model forced by future greenhouse warming*. **Nature**, 1999, 398, 694-697.
- TIRELLI U., CHIERICHETTI F., TAVIO M. et coll. - *Brain position émission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome : preliminary date*. *Am. J. Med.*, 1998, 105,3A,54S-58S.
- TIWARI J.L. et TERASAKI P.I. - *HLA and disease associations*. 1 vol., 1985, **Springer Verlag édit. New York**, 472 pages.
- TODD J.A., BELL J.I. et Me DEVITT H.O. - *HLA-DQ/3 gène contributes to susceptibility and résistance to insulin-dependent diabète mellitus*. **Nature**, 1987, **329**, 599-604.
- TOME D. - *Les protéines alimentaires : fonctions nutritionnelle et physiologique*. **Cah. Nutr. Diet.**, 1990,25, 373-381.
- TONKO-GEYMAYER S. et DOPPLER W. - *An essential link to mammary cancer*. **Nature Med.**, 2002,8,108-110.
- TOON O.B. - *How pollution suppresses rain*. **Science**, 2000,**287**,1763-1765.
- TOYKA K.V. - *Eighty three years of the Guillain-Barré syndrome : clinical and immunopathologic aspects, current and future treatments*. **Rev. Neurol.**, 1999, **155**, 849-856.
- TRANCHANT C., WEISS C. et WARTER J.M. - *Maladie de Parkinson idiopathique et fonctions mitochondriales*. **Rev. Neurol.**, 1995,**151**,157-160.
- TRAUGOTT U., SCHEINBERG L.C. et RAINE C.S. - *On the présence of la-positive endothelial cells and astrocytes in multiple sclerosis lésions and its relevance to antigenprésentation*. **J. Neuroimmunol.**, 1985,**8**,1-14.
- TREMAINE W.J. - *Collagenous colitis and lymphocytic colitis*. **J. Clin. Gastroenterol.**, 2000,30,245-249.
- TRÉMOLLIÈRES F., POUILLES J.M. et RIBOT C. - *L'ostéoporose post-ménopausique. Les moyens thérapeutiques actuels*. **Presse Med.**, 2002,31,699-703.

- TRENTHAM D.E. et LE C.H. - *Relapsing polycondritis*. **Arch. Intern. Med.**, 1998, 129,114-122.
- TRIANTAFILOU M. et TRIANTAFILOU K. - *Lipopolysaccharide recognition : CD14, TLR-s and the LPS activation cluster*. **Trends Immunol.**, 2002,23, 301-304.
- TRULL A., EBRINGER A., PANAYI G. et coll. - *HLA-B27 and the immune response to enterobacterial antigens in ankylosing spondylitis*. **Clin. Exp. Immunol.**, 1984,55,74-80.
- TUCKER K.L., HANNAN M.T., CHEN H. et coll. - *Potassium, magnesium and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women*. **Am. J. Clin. Nutr.**, 1999, 69,727-736.
- VAHEDI K., BOUHNİK Y. et MATUCHANSKY C. - *Maladie coëliaque de l'adulte*. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, 2001,25,485-494.
- VALEYRE D. - *Sarcoïdose*. **Rev. Prat.**, 2002, 52,1465-1471.
- VALLAT J.M., JAUBERTEAU M.O. et COURATIER P. - *Syndrome de Guillain-Barré*. **Médecine Thérapeutique**, 1999,5,195-200.
- VALLAT J.M. et VALLAT-DECOUVELAERE A.V. - *Histologie et pathologie élémentaire du nerf périphérique*. **Rev. Prat.**, 2000,50,713-718.
- VAN ARSDEL Jr PP. - *Auto-immune endocrinopathies*. **Imm. Allergy Clin. North Am.**, 1993,13,371-394.
- VAN BELKUM A., VAN DEN BRAAK N., GOODSCHALK P. et coll. - *A Campylobacter jejuni gène associated with immune mediated neuropathy*. **Nature Med.**, 2001, 7,752-753.
- VAN DEN BROEK M.F., VAN BRUGGEN M.C.J., KOOPMAN J.P. et coll. - *Gut flora induces and maintains resistance against streptococcal cell wall-induced arthritis in F344 rats*. **Clin. Exp. Immunol.**, 1992,88, 313-317.
- VAN DER BOOG P.J.M., DE FIJTER J.W., BRUIN J.A. et VAN ES L.A. - *Récurrence of IgA nephropathy after renal transplantation*. **Ann. Med. Interne**, 1999, 150, 137-142.
- VAN DER HEIJDEN I.M., WILBRINK B., TCHETVERIKOV I. et coll. - *Présence of bacterial DNA and bacterial proteoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides*. **Arthritis Rheum.**, 2000,43, 593-598.
- VAN DE SCHEUR M.R., DER DER WALL R.J.F., VAN BODEGRAVEN AdA et coll. - *Cheilitis granulomatosa and optic neuropathy as rare extraintestinal manifestations of Crohn's disease*. **J. Clin. Gastroenterol.**, 2002, 34, 557-559.
- VAN HEEL D.A., MC GOVERN D.P.B. et JEWELL D.P. - *Crohn's disease : genetic susceptibility, bacteria, and innate immunity*. **Lancet**, 2001,357,1902-1904.
- VAN NOESEL C J.M., LANKESTER A.C. et VAN LIER A.W. - *Dual antigen recognition by B cells*. **Immunol. Today**, 1993,14, 8-11.
- VAUX D.L. et STRASSER A. - *The molecular biology of apoptosis*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 1996,93, 2239-2244.
- VEISSEYRE R. et LENOIR J. - *Le lait, les fromages, le beurre et les produits gras à base de matière grasse laitière*. Dans *Alimentation et Nutrition humaines* (H. Dupin et J.L Cuq),. 1 vol., 1992, **ESF édit. Paris**, 847-885.
- VENZOR J., BAER S.C. et HUSTON D.P. - *Urticarial vasculitis*. **Immunol. Allerg. Clin. North Am.**, 1995,15,761-774.
- VERGELY C. et ROCHETTE L. - *Le point sur les NO synthases au niveau cardiovasculaire périphérique*. **Ann. Cardiol. Angeiol.**, 2002,51,109-116.
- VERNEJOUL M.C. (de) - *Prévention de l'ostéoporose post ménopausique*. **Gazette Médicale**, 1994,101, n° 38, 37-39.
- VERNEJOUL (De) M.C. - *L'os, un domaine qui émerge*. **Médecine/Sciences**, 2001, 17,1239-1241.

- VERNINO S., LOW P.A., FEALEY R.D. et coll. - *Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in auto-immune autonomie neuropathies*. **N. Engl. J. Med.**, 2000,343,847-855.
- VEYS E.M. et MIELANTS H. - *The rôle of the bowel in arthritis*. **Clin. Exp. Immunol.**, 1993,11,226.
- VEYSSIER-BELOT C. — *Première journée scientifique du syndrome de fatigue chronique et de la fibromyalgie*, Lyon, 25 janvier 2002. **Rev. Med. Interne**, 2002, 23,577-580.
- VEYSSIER-BELOT C. et CALLOT V. - *Histiocytoses*. **Rev. Med. Interne**, 1996, 17, 911-923.
- VIALLET F. - *Critères de diagnostic de la maladie de Parkinson idiopathique*. **Rev. Neurol.**, 2000,156, S2b, 30-35.
- VINCENT D. et PRADALIER A. - *L'asthme : maladie inflammatoire*. **Rev. Med. Interne**, 1994,15,245S-251S.
- VINCENT M. et LIÈVRE M. - *Sarcoïdose et empoussièrement pulmonaire, une hypothèse pathogénique qui prend du crédit*. **Rev. Mal. Respir.**, 2002,19, 103-104.
- VINUESA C.G. et GOODNOW C.C. - *DNA drives auto-immunity*. **Nature**, 2002, 416, 595-598.
- VIOLA A. et LANZAVECCHIA A. - *T cell activation determined by T cell receptor number and tunable thresholds*. **Science**, 1996,273,104-106.
- VIRALLY M.L. et GUILLAUSSEAU P.J. - *Hypoglycemia in adults*. **Diabètes Metab.**, 1999,25,477-490.
- VOGEL G. - *Why the rise in asthma cases ?* **Science**, 1997,276,1645.
- VOUSDEN K.H. et FARRELL P.J. - *Viruses and human cancer*. **Br. Med. Bull.**, 1994, 50,560-581.
- WADSTROM T., LJUNGH A. et WILLEN R. - *Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis are of infections origin*. **Gut**, 2001,49,454.
- WAGNER A.D., GÉRARD U.C., FRESEMANN T. et coll. - *Détection of chlamydia pneumoniae in giant cell vasculitis and corrélation with the topographie arrangement of tissue infiltrating dendritic cells*. **Arthritis Rheum.**, 2000,43, 1543-1551.
- WAKEFIELD A.J., MURCH S.H., ANTHONY A. et coll. - *Ileal-lymphoid-tumour nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children*. **Lancet**, 1995,351, 637-641.
- WALKER W.A. et ISSELBAKER KJ. - *Uptake and transport of macromolecules by the intestine : possible rôle in clinical disorder s*. **Gastroentérologie**, 1974, 67, 531-550.
- WALLACH D.W. - *Apoptosis : placing death under control*. **Nature**, 1997, 388, 123-126.
- WAREHAM N.J. et O'RAHILLY S. - *The changing classification and diagnosis of diabètes*. **Br. Med. J.**, 1998,317,359-360.
- WATSON J.D. et CRICK F.H.C. - *A structure for déoxyribose nucleic acid*. **Nature**, 1953,171,737-738.
- WAUTHIER J.L. - *Produits avancés de glycation AGE et complications vasculaires dans le diabète*. **Médecine/Sciences**, 1994,10,1165-1166.
- WAUTHIER J.L. - *Toxicité endothéliale et cellulaire des produits de glycoxydation*. **Sang Thromb. Vaiss.**, 1997,10,637-641.
- WAXMAN S.G. - *Ion channels and neuronal dysfunction in multiple sclerosis*. **Arch. Neurol.**, 2002,59,1377-1380.
- WAZIÈRES B. (de), GIL H., MAGY N. et coll. - *Traitement de Vaphtose récurrente par thalidomide à faible dose. Étude pilote chez 17 patients*. **Rev. Med. Interne**, 1999,20,567-570.

- WECHSLER B., LE THI HUONG DU et GODEAU P. - *La maladie de Behçet et son traitement*. **Ann. Med. Interne**, 1992,**143**,426-427.
- WECHSLER B. et DU BOUTIN L.T.H. - *Maladie de Behçet*. **Rev. Prat.**, 1996, 46, 1316-1322.
- WECHSLER B. et PIETTE J.C. - *L'atteinte neurologique de la maladie de Behçet*. **Ann. Med. Interne**, 1997,**148**,117.
- WECHSLER B. et DU BOUTIN L.T.H. - *Maladie de Behçet*. **Médecine Thérapeutique**, 1999,**5**,762-776.
- WECHSLER B., SBAI A., DU BOUTIN L.T.H. et coll. - *Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet*. **Rev. Neurol.**, 2002,**158**,926-933.
- WEIDNER S., NEUPERT W., GOPPELT-STRUEBE M. et coll. - *Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce human monocytes to produce oxygen radicals in vitro*. **Arthritis Rheum.**, 2001,**44**,1698-1706.
- WEINDRUCH R. - *Régime et vieillissement*. **Pour la Science**, 1996, n° **221**,42-48.
- WEN L., PEAKMAN M., LOBO-YEO A. et coll. - *T-cell directed hepatocyte damage in auto-immune chronic active hepatitis*. **Lancet**, 1990,**336**,1527-1530.
- WENDLING D., BIDET A. et GUIDET M. - *Intestinal permeability in ankylosing spondylitis*. **J. Rheumatol.**, 1990,**17**,114-115.
- WEYAND CM. et GORONZY JJ. - *Arterial wall injury in giant cell arteritis*. **Arthritis Rheum.**, 1999,**42**, 844-853.
- WHITE B. - *Immunopathogenesis of systemic sclerosis*. **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, 1996,**22**,695-708.
- WIERSINGA W.M. et PRUMMEL M.F. - *Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. Current understanding*. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 2001,**86**,501-503.
- WILDER R.L., CALANDRA G.B., GARVIN A J. et coll. - *Strain and sex variation in the susceptibility to streptococcal cell wall-induced polyarthritis in the rat*. **Arthritis Rheum.**, 1982,**25**,1064-1072.
- WILLIAMS R. - *Rheumatoid arthritis and food. A case study*. **Br. Med. J.**, 1981,**283**, 563.
- WINROW V.R., WINYARD P.G., MORRIS C.J. et BLAKE D.R. - *Free radicals in inflammation : second messengers and mediators of tissue destruction*. **Br. Med. Bull.**, 1993,**49**,506-522.
- WISNIESKI J J., BAER A.N., CHRISTENSEN J. et coll. - *Hypocomplementaremic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serological findings in 18patients*. **Médecine**, 1995,**74**,24-41.
- WOKKE J. - *Riluzole*. **Lancet**, 1996,**348**,795-799.
- WOLF R.C., SMITH A.D. et FORMAN D. - *Metabolic polymorphisms in carcinogen metabolising enzymes and cancer susceptibility*. **Br. Med. Bull.**, 1994,**50**,718-731.
- WOLFE F. - *When to diagnose fibromyalgia*. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, 1994, **20**,485-501.
- WOLFE F., ANDERSON J., HARKNESS D. et coll. - *Health status and disease severity in fibromyalgia : results of a six center longitudinal study*. **Arthritis Rheum.**, 1997,**40**,1571-1579.
- WOLPERT L. - *Mental health : malignant sadness the anatomy of dépression*. **Science**, 1999,**284**,1474.
- WUCHERPFENNIG K.W. - *Auto-immunity in the central nervous System : mechanisms of antigen presentation and recognition*. **Clin. Immunol. Immunopathol.**, 1994,**72**,293-306.
- WUCHERPFENNIG K.W. - *Mechanisms for the induction of auto-immunity by infections agents*. **J. Clin. Invest.**, 2001,**108**,1097-1104.
- WYATT J., VOGELSANG H., HUBL W. et coll. - *Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease*. **Lancet**, 1993,**341**,1437-1439.

- X... - *Le glaucome, une maladie liée au stress ?* **Médecine/Sciences**, 2001,17,525.
- X... - *La migraine par l'image.* **La Recherche**, 2001, n° 343,7.
- YAMANISHI Y. et FIRESTEIN G.S. - *Pathogenesis of rheumatoid arthritis : the rôle of synoviocyte.* **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, 2001,27,355-371.
- YASUI K., OHTA K., KOBAYASHI M. et coll. - *Successful treatment of Behçet disease with pentoxifylline.* **Ann. Intern. Med.**, 1996,124, 891-893.
- YAZICI H. - *Behçet's syndrome : where do we stand.* **Am. J. Med.**, 2002,112,75-76.
- YEATMAN N., SACHS J. et BOTTAZZO G.F. - *Auto-immunity towards the year 2001.* **Immunol. Today**, 1992,13,239-240.
- YOUNG B.J., BOUDARD F., CABANER C. et BASTIDE M. - *Biological effects of continuous exposure of embryos and young chickens to electromagnetic fields emitted by video display units.* **Bioelectromagnetics**, 1998, 18, 514-523.
- YUDIM M. et RIEDERER P. - *La maladie de Parkinson.* **Pour la Science**, 1997, n° 233,60-67.
- YOUNG P. - *Bases physiopathologiques du traitement immunologique de la polyarthrite rhumatoïde.* **Immunologie Médicale**, 1992,9,167-172.
- YOUNG P., REVELEN R. et BORDRON A. - *Is anti endothelial antibody the murder weapon in multiple sclerosis.* **Clin. Exp. Rheumatol.**, 1999,17, 35-36.
- YOUNG P. et MARIETTE X. - *Immunopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren.* **Rev. Prat.**, 2001,51,165-170.
- YUNUS M.B. et ALDAG J.C. - *Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome : a controlled study.* **Br. Med. J.**, 1996,312,1339.
- ZELLER J. et HERMAN D. - *Pollinoses : diagnostic et traitement.* **Immunol. Med.**, 1993,10, 39-44.
- ZHANG Z.G., WALL J.R. et BERNARD N.F. - *Tissue distribution and quantitation of a gene expressing a 64-kDa antigen associated with thyroid associated ophthalmopathy.* **Clin. Immunol. Immunopathol.**, 1996,80,236-244.
- ZIMMERMAN B.R. - *Sulfonylureas.* **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, 1997,26, 511-522.
- ZINKERNAGEL R.M. et DOHERTY P.C. - *Restriction of in vitro T cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system.* **Nature**, 1974,248,701-702.
- ZIZA J.M. et CHAZERAIN P. - *Diagnostic et traitement de la pseudopolyarthrite rhizomélique.* **Rev. Prat.**, 1999,49,598-601.
- ZUCKER S. et CAO J. - *Imaging metalloproteinase activity in vivo.* **Nature Med.**, 2001,7,655-656.