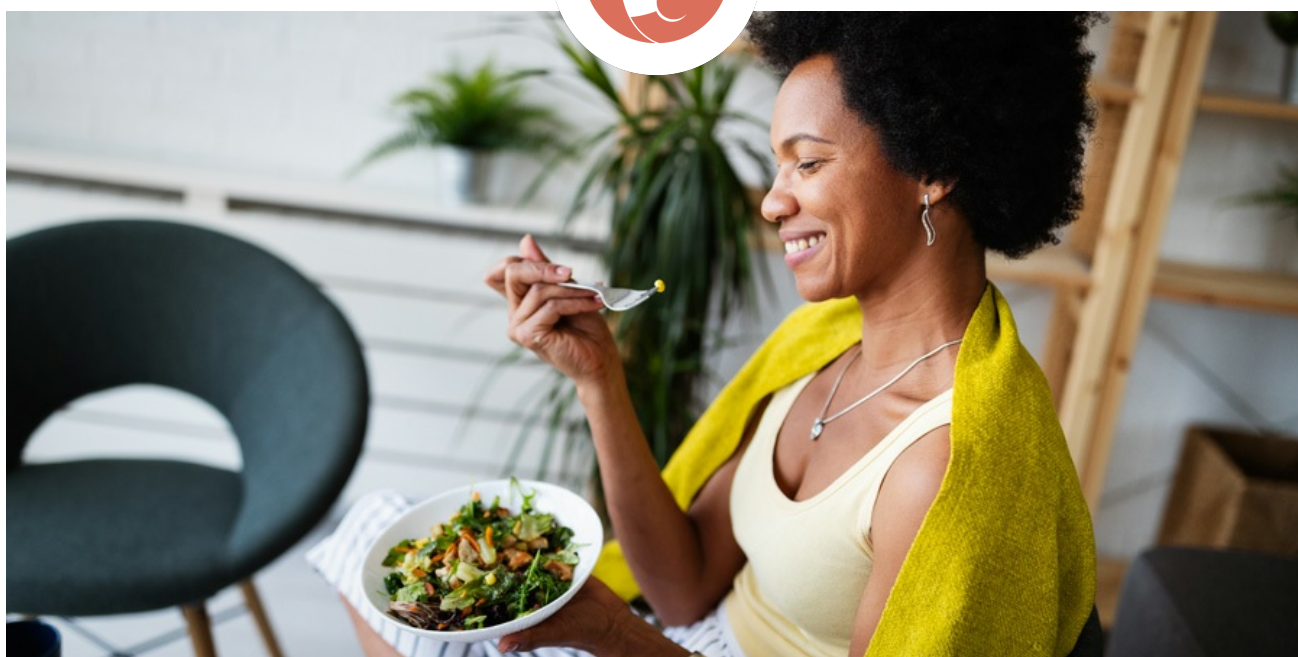


EQUATION NUTRITION

**SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE:
L'ALIMENTATION, ALLIÉE OU ENNEMIE ?**



N°237 - **Avril 2023**

Le **syndrome de l'intestin irritable** est un **trouble gastro-intestinal fonctionnel**, avec une **prévalence mondiale** d'environ **11,2%**. Pathologie **complexe** et **multifactorielle**, le syndrome de l'intestin irritable peut avoir un **impact considérable** sur la **qualité de vie** des patients ainsi que sur l'**économie** de la société ([Oka, 2020](#)). Ce trouble peut être notamment associé à :

- Une **altération de la motilité intestinale**,
- Une **hypersensibilité viscérale**,
- Un **dysfonctionnement de l'axe cerveau-intestin**,
- Une **dysbiose**,
- Une **augmentation de la perméabilité intestinale**,
- Une **activation immunitaire de la muqueuse** ([Ford, 2018](#)).

Bien qu'il n'y ait **pas d'aliment spécifique déclencheur** de la maladie, les personnes souffrant du syndrome de l'intestin irritable constatent que **certains aliments**, ou leur **combinaison**, peuvent **favoriser** ou **aggraver** les **symptômes**.

Cette édition d'Equation Nutrition propose de faire la lumière sur ce syndrome avec trois articles récents. Ce numéro aborde notamment la manière dont l'**alimentation** et plus particulièrement les **FODMAPs**, peuvent **altérer la barrière de la muqueuse intestinale**. Enfin, des **conseils nutritionnels** sont proposés, et **mettent l'accent** sur les **fibres alimentaires**, des composés **clés** qui fournissent des **bénéfices fonctionnels** et **physiologiques**.

Le [premier article](#), rédigé par groupe de chercheurs français, explore l'implication des mécanismes liés à une **consommation accrue de glucides fermentescibles** dans les **propriétés de la muqueuse intestinale**. Ce travail démontre notamment qu'une **consommation excessive d'hydrates de carbone fermentescibles** est susceptible d'**altérer la muqueuse intestinale** chez les souris, à travers un processus impliquant des **agents de glycation** et une **augmentation du nombre de mastocytes** dans les tissus.

Le [deuxième article](#) est une revue d'experts de l'[Association américaine de gastroentérologie](#) qui fournit des **conseils**, principalement destinés aux gastroentérologues, sur le **rôle de l'alimentation** dans le **traitement** du **syndrome de l'intestin irritable**.

Le [troisième article](#) se concentre sur le **rôle de l'apport en fibres alimentaires**, tant chez les **enfants en bonne santé**, que chez ceux **souffrant de troubles digestifs fonctionnels** tels que le syndrome de l'intestin irritable et la constipation. Cette revue souligne l'**importance** de la **qualité** des **fibres** consommées et insiste sur la **nécessité d'inclure** à la fois des **fibres solubles** et des **fibres insolubles** dans le **régime alimentaire**.



Pauline Jouët

Docteur en Biologie et Pathologie Epithéliale, Université Paris VII

A PROPOS DE L'AUTEUR

Pauline Jouët est médecin et titulaire d'un doctorat en biologie et pathologie épithéliale. Elle a travaillé en tant que chercheuse dans le laboratoire du Pr SARNA à dans l'état de Wisconsin, USA, de 1992 à 1994. Pauline Jouët est professeure associée au [Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris](#), et travaille à plein temps à l'Hôpital Avicenne (Bobigny, France) en tant que gastro-entérologue ainsi qu'à l'[unité INSERM U 987](#) (Dr Bouhassira, Boulogne-Billancourt). Elle est actuellement présidente du [Groupe Français de Neuro- gastroentérologie](#) et fait partie du comité scientifique de l'[Association Française des Malades du Syndrome de l'Intestin Irritable](#).

 Note de l'équipe Aprifel – également à découvrir dans ce numéro d'Equation Nutrition

- Notre infographie "[Le syndrome de l'intestin irritable : pathologie complexe et multifactorielle](#)"
- L'avis d'expert – [Syndrome de l'intestin irritable, deux questions à Johana le Lorrec](#)
- Nos [conseils pratiques](#) pour réconcilier son ventre et son assiette lorsqu'on souffre du syndrome de l'intestin irritable.
- [5 articles récents](#) issus de notre veille scientifique

SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE : LA CONSOMMATION ACCRUE DE GLUCIDES FERMENTESCIBLES ALTÈRE L'INTÉGRITÉ DE LA BARRIÈRE INTESTINALE



Avec une prévalence mondiale de 11,2%, le syndrome de l'intestin irritable est un trouble gastro-intestinal courant. Si le traitement de cette pathologie s'avère difficile, les interventions nutritionnelles passant par une consommation limitée de certains aliments semblent prometteuses pour réduire les symptômes. Une étude récente, menée sur un modèle de souris, permet de mieux comprendre les mécanismes en jeu. Ce travail montre qu'une consommation accrue de glucides fermentescibles est susceptible d'altérer l'intégrité de la muqueuse intestinale et par conséquent d'aggraver les symptômes. Ce travail propose également une cascade mécanistique, médiée par des processus de glycation, expliquant les effets des FODMAPs chez les malades.

Pathologie **complexe et invalidante**, le **syndrome de l'intestin irritable** se caractérise par des **troubles digestifs** et des **douleurs abdominales** dont les **causes** restent **insuffisamment identifiées** (Enck, 2016). Plusieurs travaux récents suggèrent, cependant, que **certains** aliments, ou leur **combinaison**, seraient **impliqués** dans l'**apparition** ou l'**aggravation** des **symptômes** (Cuomo, 2021). Les **aliments contenant des FODMAPs** semblent notamment déclencher des symptômes chez de nombreux patients.

Afin de **fournir plus de preuves**, une étude récente (Kamphuis, 2022) a étudié l'**impact d'une consommation excessive de glucides fermentescibles** sur les **caractéristiques** et le **fonctionnement** de la **muqueuse intestinale** de souris. Pour cela, les souris ont reçu par gavage du **lactose et/ou des** fructo-oligosaccharides **durant 3 semaines** (voir méthodologie). L'état de leur muqueuse intestinale a ensuite été examiné et comparé aux souris du groupe témoins, ayant reçu sur la même période de la solution saline.

La consommation accrue de lactose et de fructo-oligosaccharides altère le fonctionnement de la muqueuse intestinale

D'après ce travail, la **consommation accrue de lactose** et de **fructo-oligosaccharides** entraîne un **dysfonctionnement** de la **muqueuse intestinale**, en augmentant la **sécrétion** de **mucus** dans le côlon et en diminuant l'épaisseur moyenne de la **couche** de **mucus** recouvrant les selles.

Plus spécifiquement, le lot de souris traitées avec **5 mg/jour** de **lactose** a présenté une **réduction** de **11,9 %** de l'**épaisseur moyenne** de la couche de **mucus intestinal** par rapport au lot témoin. Des résultats **similaires** ont été observés chez les souris soumises à des régimes constitués de **10% de fructo-oligosaccharides**. Ces souris présentaient une **réduction de 33%** de l'**épaisseur moyenne** de la **couche** de **mucus intestinal** par rapport au lot témoin. Un **traitement** simultané à la pyridoxamine a permis de **normaliser** l'ensemble des augmentations observées.

Chez les souris **traitées** simultanément au **lactose** et aux **fructo-oligosaccharides**, une **augmentation** de la **production** de **mucus** a également été observée, démontrée notamment par l'**activation accrue** des cellules caliciformes de l'intestin (voir figure 1). Cette **augmentation de la production de mucus** s'accompagne **paradoxalement** d'une **réduction** de la **formation** de la **muqueuse intestinale**. Ces observations pourraient notamment expliquer les **variations** dans l'**épaisseur** de la **couche de mucus intestinal**. De la même façon, cet effet a été **normalisé** par un **traitement** à la pyridoxamine.

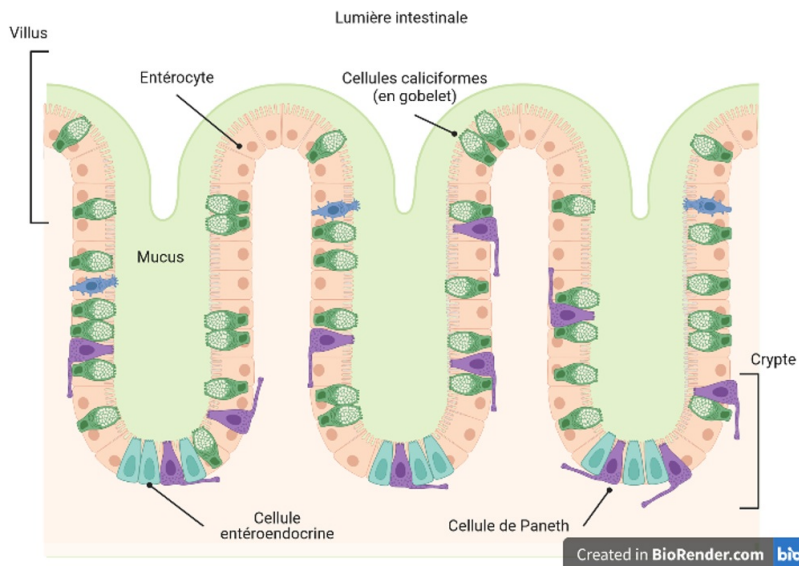


Figure 1 : Différents types de cellules épithéliales intestinales

Des phénomènes de glycation impliqués dans les effets de la consommation de glucides fermentescibles

Selon les auteurs, les **altérations** mentionnées précédemment ainsi que leur **prévention** par un co-traitement à la **pyridoxamine** pourraient être **associées** à des **modifications** des **teneurs** en **produits terminaux de glycation** dans le tissu intestinal (voir encadré).

En effet, les **traitements** au **lactose** et aux **fructo-oligosaccharides** ont respectivement **augmenté** de **21,5%** et **60%** les **concentrations** en **carboxyl-méthyl-lysine**, un des **principaux produits terminaux de glycation**. Le traitement simultané à la **pyridoxamine** a permis de **limiter cette augmentation**, ce qui confirme l'**implication** des **processus de glycation** dans les **effets négatifs** liés à la **consommation excessive de glucides fermentescibles**.

Par conséquent, et en raison des observations précédentes, une **cascade hypothétique** des **effets** de la **consommation** de **FODMAPs** a été proposée (voir figure 2) :

Consommation de FODMAPs : augmentation de la **fermentation** par le microbiote intestinal : **production** d'agents de glycation par le microbiote intestinal conduisant à une production locale de **produits terminaux de glycation, toxiques** pour les tissus exposés ;
Activation et **rétrocontrôle positif** des **récepteurs AGER** pour les **produits terminaux** de glycation ;
Recrutement/activation et multiplication locale des **mastocytes** : **production** de **médiateurs** de l'**inflammation** comme l'**histamine** ;
Stimulation accrue des cellules caliciformes de la muqueuse : **sécrétion active de mucus**

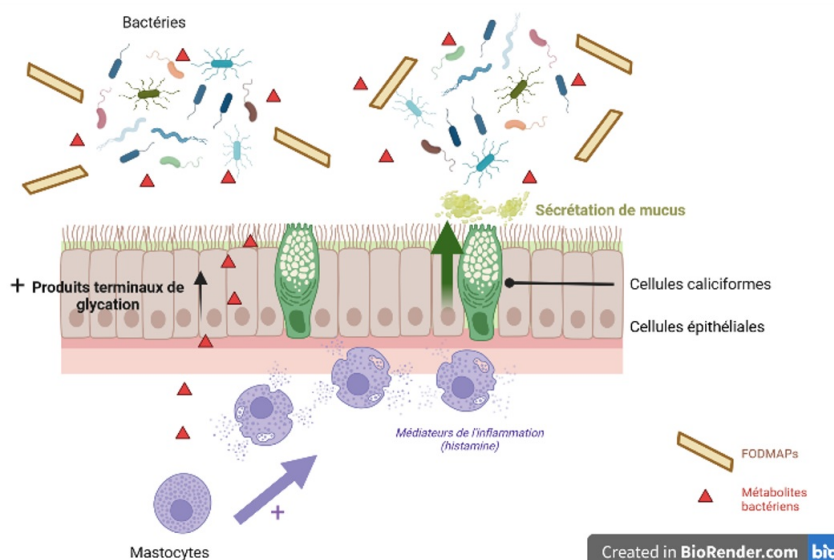


Figure 2 : Cascade hypothétique des mécanismes liés à la consommation de FODMAPs (adapté de Khampuis, 2022)

Comme constaté dans ce travail, le traitement parallèle à la **pyridoxamine** a permis de **limiter les effets néfastes des résidus de glycation** issus de la fermentation des FODMAPs sur **l'intégrité de la muqueuse intestinale**. Toutefois, les doses élevées utilisées dans cette étude ne sont pas **transposables au modèle humain**. Des travaux supplémentaires sont ainsi nécessaires pour identifier d'autres moyens permettant de limiter la formation des produits de glycation avancée.

Basé sur: Kamphuis JBJ, Reber L, Eutamène H, Theodorou V. Increased fermentable carbohydrate intake alters colonic mucus barrier function through glycation processes and increased mast cell counts. FASEB J. 2022 May ;36(5) : e22297.

PRODUITS TERMINAUX DE GLYCATION

Connue également sous le nom de **“réaction de Maillard”**, la **glycation** est une **réaction chimique non enzymatique** résultant de la **fixation de glucides sur les protéines**. Le phénomène de glycation se produit spontanément dans les organismes vivants ainsi que lors de la cuisson de certains aliments.

Cette réaction génère des **protéines glyquées** – également appelés **produits terminaux de glycation** (AGEs pour Advanced Glycosylation End Products) dont la **structure altérée ne leur permet plus d'assurer leur fonction**. Les produits terminaux de glycation sont notamment impliqués dans les **processus de vieillissement** de l'organismes mais sont également à l'origine de **dysfonctionnement du métabolisme cellulaire**.

✓ Messages clés

- Une consommation accrue de glucides fermentescibles est susceptible de perturber l'intégrité de la muqueuse intestinale chez la souris, à travers un processus impliquant des produits terminaux de glycation et une augmentation du nombre de cellules immunitaires.



Méthodologie

- Le lot de souris traitées simultanément au lactose et à la pyridoxamine recevait quotidiennement la dose orale de 5mg de lactose et 5 mg de pyridoxamine dans 200ul de solution saline, le lot témoin n'a reçu quant à lui de que la solution saline, pendant 3 semaines.
- Le lot de souris traitées au fructo-oligosaccharides et à la pyridoxamine suivait un régime AIN 93 personnalisé, avec ou sans 10% de fructo-oligosaccharides complété ou non par 1 mg/mL de pyridoxamine dans l'eau de boisson.
- Toutes les expériences sur les animaux ont été réalisées conformément à la directive européenne 2010/63/EU et approuvées par le Comité local de protection et d'utilisation des animaux de Toulouse Midi-Pyrénées (accord CEEA-86).



Références

Oka P, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct;5(10):908-917.

Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16014.

Sick E, et al. Advanced glycation end products(AGEs) activate mast cells. *Br J Pharmacol*. 2010;161:442-455.

Ferrier L, Berard F, Debrauwer L, et al. Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. *Am J Pathol*. 2006;168:1148-1154.

SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE : L'ALIMENTATION LEVIER ESSENTIEL DU TRAITEMENT



L'alimentation joue un rôle prépondérant dans la compréhension et le traitement du syndrome de l'intestin irritable. La littérature montre que les interventions nutritionnelles constituent des stratégies efficaces pour soulager les symptômes de nombreux patients. Afin d'accompagner les professionnels de santé sur ce volet, la dernière version des pratiques cliniques de l'Association américaine de gastro-entérologie fournit de nombreuses recommandations. Ce travail met notamment en avant le rôle clé de la prise en charge par un.e diététicien.e, l'importance de la consommation suffisante de fibres et la voie intéressante que constitue le régime pauvre en FODMAPs chez de nombreux patients.

Plus de 80% des patients atteints du **syndrome de l'intestin irritable** associent leurs **symptômes gastro-intestinaux** à la **consommation d'aliments** (Bohn, 2013). Récemment, l'Association Américaine de Gastro-entérologie a proposé une **mise à jour des pratiques cliniques** pour la **prise en charge** du syndrome de l'intestin irritable. Principalement destinée aux gastro-entérologues, cette revue (Chen et al, 2022) souligne le **rôle essentiel de l'alimentation** dans le **traitement** de cette pathologie et fournit des **conseils** pour l'**accompagnement** des patients.

Les diététiciens agréés, maillons essentiels pour la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable

Considérant que de nombreux patients rencontrent des difficultés liées à l'alimentation, les **orienter** vers un **diététicien agréé** est un premier pas important pour qu'ils puissent **bénéficier de conseils** et d'un **accompagnement personnalisé**, adaptés à leur pathologie et à leurs habitudes. Selon les recommandations de l'association Américaine de Gastro-entérologie, les **conditions pour orienter un malade vers un ou une diététicienne sont que le patient** :

- Ait conscience des symptômes digestifs associés aux repas ;
- Soit motivé et prêt à modifier son alimentation ;
- Accepte d'échanger avec un diététicien ;
- Ne souffre pas de troubles du comportement alimentaire.

D'autre part, ces recommandations soulignent que les **régimes restrictifs** ne sont **pas recommandés** pour les **patients** présentant un **risque de malnutrition** ou souffrant d'**insécurité alimentaire** (voir figure 1).

Enfin, l'association Américaine de Gastro-entérologie dresse les **conditions** d'une **collaboration réussie** entre **médecin** et **diététicien**. Lors de la prise de rendez-vous avec un diététicien, le praticien et le patient sont, ainsi, invités à **fournir des informations médicales** et **socio-démographiques**, comprenant notamment les résultats d'éventuels tests et opérations, les données biochimiques et anthropométriques. Avant la consultation, il est recommandé aux patients de tenir un **journal alimentaire** pendant **au moins trois jours**, ainsi qu'un tableau des **symptômes associés**. Enfin, ce travail souligne qu'une **articulation fluide** et **permanente** entre les **différents professionnels de santé** intervenant dans la prise en charge du patient est essentielle pour **garantir l'harmonisation et l'optimisation du traitement** du patient.

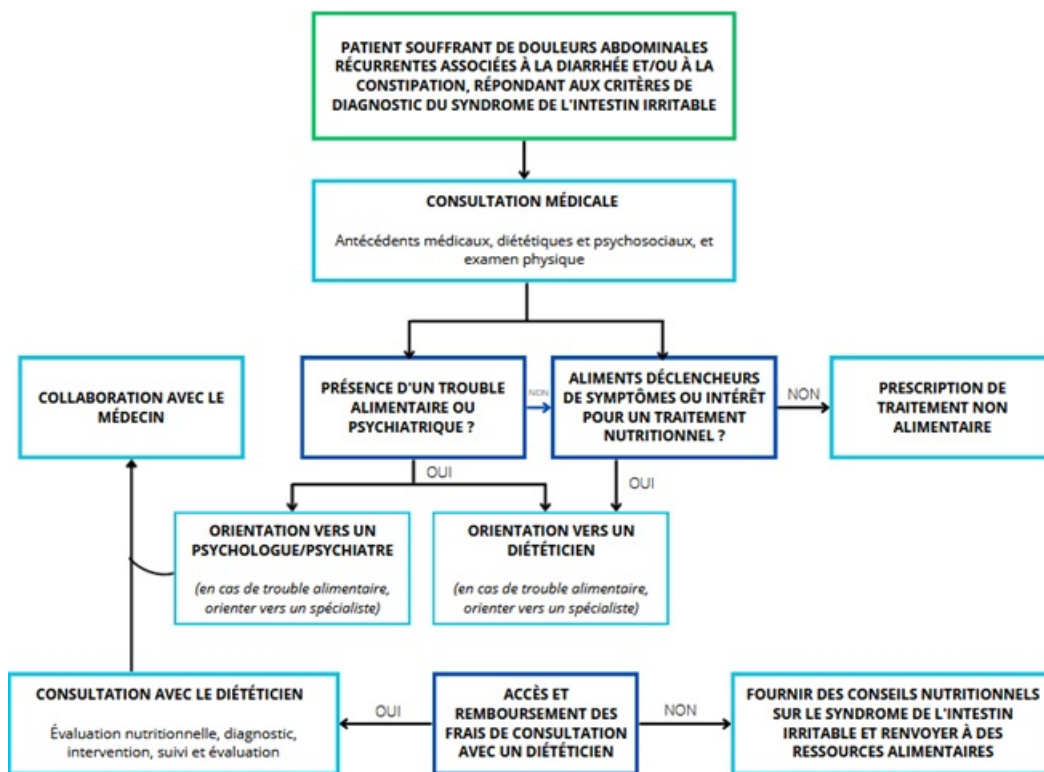


Figure 1 : Proposition de démarche auprès des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable (d'après Chey, 2022 ; Dionne, 2018 ; Eswaran, 2016 ; Moayyedi, 2014 ; Paduano, 2019 ; Garcia-Martinez, 2018)

Un régime pauvre en FODMAPs permettrait de réduire significativement les symptômes associés au syndrome de l'intestin irritable

Au regard des données disponibles, les **macronutriments** susceptibles de **déclencher les symptômes** du syndrome de l'intestin irritable sont généralement des **glucides** et plus particulièrement, les **FODMAPs**, des **glucides à chaîne courte peu digestibles et peu absorbés par l'intestin**.

Un nombre croissant d'études suggèrent ainsi que les **modifications** du **régime alimentaire**, tel que le **régime pauvre en FODMAPs**, représentent un **traitement primaire** du syndrome de l'intestin irritable. Une méta-analyse incluant 7 essais contrôlés randomisés a notamment montré qu'un régime pauvre en FODMAPs permettait de **réduire significativement les symptômes du syndrome de l'intestin irritable** comparé à d'autres interventions nutritionnelles (Dionne, 2018). Une méta-analyse plus récente **confirme** ces résultats et l'**efficacité de ce régime à court terme** pour **soulager les symptômes généraux**, les **douleurs abdominales** ainsi que les **ballonnements** (Black, 2021). Il semble en effet que la **restriction à court terme** des FODMAPs ait **peu d'impact sur l'apport en micronutriments** et que la **qualité globale** de l'**alimentation** puisse même être **améliorée** si le patient est **suivi** par un diététicien (Eswaran, 2020 ; Staudacher, 2020). Toutefois, d'après le travail de l'association Américaine de Gastro-entérologie, certaines études présentent des **limites** liées à leur **méthodologie**, notamment l'absence de contrôle en double aveugle et la petite taille de l'échantillon.

De nombreux essais cliniques ont également montré qu'un **régime pauvre en FODMAPs** d'une **durée de 4 à 6 semaines** était **suffisant** pour **déterminer** si un patient atteint du syndrome de l'intestin y répondait positivement ([Dionne, 2018](#)). Suivre ce régime sur une **courte durée réduirait** notamment le **risque de complications** liées à une **restriction alimentaire excessive**, susceptible d'induire des **troubles du comportement alimentaires** sur le long terme ([McGowan, 2021](#)). Comme décrit dans la figure 2, le régime pauvre en FODMAPs est divisé en **3 phases** :

Restriction alimentaire pendant 4 à 6 semaines ;

Réintroduction des aliments FODMAPs ;

Personnalisation du régime en fonction des résultats de la réintroduction.

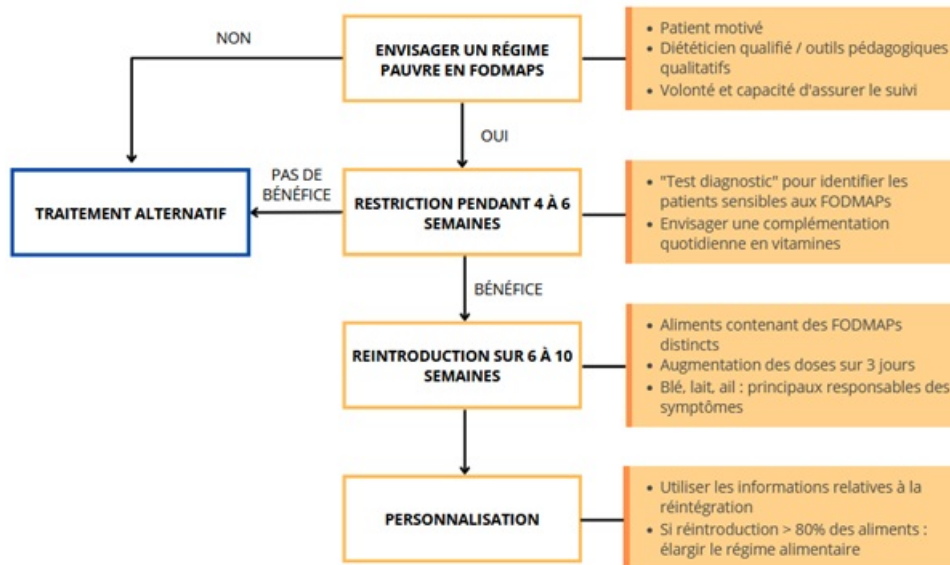


Figure 2 : Démarche pour un régime pauvre en FODMAPs pour les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable (d'après Chey, 2021 et Chey, 2022)

Plus largement, des **conseils plus généraux d'ordre hygiéno-diététique** sont également **bénéfiques** pour certains patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable.

La consommation de fibres solubles recommandée pour le traitement et l'amélioration des symptômes du syndrome de l'intestin irritable

Les **fibres alimentaires** sont des glucides qui ne sont également **pas absorbés** ou **digérés** dans l'intestin grêle. On distingue les **fibres solubles** des **fibres insolubles** dont la **consommation** n'a **pas les mêmes effets** chez tous les patients atteints du **syndrome de l'intestin irritable**.

Une revue systématique et une méta-analyse regroupant 15 essais contrôlés randomisés ont notamment montré que les **fibres solubles** étaient susceptibles d'**impacter positivement les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable**. À l'inverse, les **fibres insolubles** risquent d'**augmenter** les **ballonnements** et les **douleurs abdominales**. Par conséquent, les lignes directrices 2021 de l'[American College of Gastroenterology](#) sur la **prise en charge du syndrome de l'intestin irritable** recommandent la **consommation** de **fibres solubles** pour le **traitement** et l'**amélioration des symptômes globaux** ([Lacy, 2021](#)).

En ce qui concerne le **régime sans gluten**, il n'y a, à ce jour, **pas suffisamment de preuves** de son **efficacité** vis-à-vis des symptômes du syndrome de l'intestin irritable.

Enfin, l'association américaine de gastro-entérologie **souligne** le **besoin de travaux supplémentaires** pour **identifier** et **sélectionner** les **biomarqueurs** capables de prédire la réponse aux interventions nutritionnelles, afin de proposer une « **nutrition personnalisée** ».

Basé sur : Chey WD, et al. AGA Clinical Practice Update on the Role of Diet in Irritable Bowel Syndrome: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022 May;162(6):1737-1745.e5.



Méthodologie

- Cet article est issu d'une revue d'experts mandatée et approuvée par le comité de mises à jour des pratiques cliniques et le conseil d'administration de l'Association Américaine de Gastro-Entérologie.
- Les recommandations formulées sont basées sur une analyse de la littérature existante associée à des avis d'experts.
- Il ne s'agit pas d'un examen systématique et aucune évaluation formelle de la qualité des preuves ou de la force des observations présentées n'ont été effectuées.



Messages clés

L'ensemble des bonnes pratiques identifiées par le comité de mises à jour des pratiques cliniques de l'Association Américaine de Gastro-Entérologie sont :

- 1. Orientation vers un diététicien.ne agréé.e
- 2. Le dépistage systématique des troubles alimentaires au travers d'une enquête alimentaire minutieuse est essentiel car ces troubles sont fréquents et souvent négligés lors de problèmes gastro-intestinaux.
- 3. Les interventions nutritionnelles spécifiques doivent être expérimentées pendant une durée prédéterminée. En l'absence de résultat clinique, l'intervention devrait être abandonnée au profit d'un autre traitement, par exemple un régime alimentaire différent, un médicament ou une autre forme de thérapie.
- 4. En prévision d'une visite avec une diététicienne, les patients doivent fournir des informations relatives à leur régime alimentaire qui permettront d'élaborer un programme nutritionnel personnalisé.
- 5. Les fibres solubles sont efficaces pour traiter les principaux symptômes du syndrome de l'intestin irritable.
- 6. Le régime pauvre en FODMAPs est actuellement l'intervention nutritionnelle la plus documentée pour le syndrome de l'intestin irritable.
- 7. Le régime pauvre en FODMAPs comprend 3 phases :
 - 1) restriction (d'une durée maximale de 4 à 6 semaines),
 - 2) réintroduction des aliments FODMAPs, et
 - 3) personnalisation en fonction des résultats de la réintroduction.
- 8. Bien que des études d'observation aient montré que la plupart des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable voyaient leur état s'améliorer avec un régime sans gluten, les résultats d'essais contrôlés randomisés sont mitigés.
- 9. Des données limitées montrent que certains biomarqueurs permettent d'anticiper la réponse aux interventions nutritionnelles chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable, mais les preuves sont insuffisantes pour justifier leur utilisation systématique dans la pratique clinique.

Références

Black CJ, et al. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis [published online ahead of print August 10, 2021]. *Gut*

Bohn L, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013;108:634–641.

Chey WD, et al. Behavioral and diet therapies in integrated care for patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2021;160:47–62.

Dionne J, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten-free diet and a low FODMAPs diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:1290–1300

Eswaran SL, et al. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE Guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1824–1832.

Garcia-Martinez I, et al. A leukocyte activation test identifies food items which induce release of DNA by innate immune peripheral blood leucocytes. *Nutr Metab (Lond)* 15, 26 (2018).

Lacy BE, et al. ACG Clinical Guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021;116:17–44 – McGowan A, Harer KN. Irritable bowel syndrome and eating disorders: a burgeoning concern in gastrointestinal clinics. *Gastroenterol Clin North Am* 2021; 50:595–610

Moayyedi P, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1367–1374.

Paduano D, et al. Effect of three diets (low-FODMAP, gluten-free and balanced) on irritable bowel syndrome symptoms and health-related quality of life. *Nutrients* 2019;11:1566.

Staudacher HM, et al. Nutrient intake, diet quality, and diet diversity in irritable bowel syndrome and the impact of the low FODMAP diet. *J Acad Nutr Diet* 2020;120:535–547.

FIBRES ALIMENTAIRES : UNE CONSOMMATION À ENCOURAGER CHEZ TOUS LES ENFANTS



Chez l'enfant, un régime pauvre en fibres est associé à des troubles gastro-intestinaux, mais également allergiques et immunitaires. Pourtant, dans la pratique pédiatrique, la tolérance aux fibres suscite des inquiétudes pouvant conduire à des restrictions, alors même que les consommations sont fréquemment insuffisantes. Une récente revue de la littérature dresse l'état des connaissances sur les bénéfices des fibres alimentaires pour la santé. Ce travail souligne l'importance d'encourager la consommation de fibres, provenant de sources variées afin d'atteindre les niveaux recommandés, y compris chez les enfants faisant l'objet d'une prise en charge nutritionnelle.

Composants essentiels de notre alimentation, les fibres sont un ensemble de composés d'origine végétale présentant des similarités structurales et des effets bénéfiques variés sur la santé. Du fait des habitudes alimentaires actuelles, leur consommation est généralement insuffisante.

Chez l'enfant – en particulier chez ceux nécessitant une prise en charge nutritionnelle – cette faible consommation pourrait être amplifiée par des **inquiétudes** quant à la **tolérance** à ces nutriments. Cette situation pourrait s'expliquer par la **terminologie actuellement employée pour définir les fibres**. En effet, ces composés sont souvent décrits selon leurs **propriétés physico-chimiques**, telles que leur solubilité ou leur viscosité, plutôt qu'en termes d'**effets physiologiques**. D'autre part, à date, la majorité des recommandations fixent des **niveaux d'apport quotidien sans mentionner la qualité** des fibres apportées.

Afin de faire progresser ces sujets, une revue récente incluant 59 études ([Hojsak, 2022](#)) a dressé le panorama des bénéfices liés à la consommation des différents types de fibres pour la santé des enfants. Ce travail recense également les recommandations d'apport existant pour les enfants en bonne santé, ainsi que pour ceux souffrant de troubles gastro-intestinaux.

Les recommandations alimentaires devraient tenir compte de la qualité des fibres apportées

D'après ce travail, **les apports journaliers recommandés en fibres** varient avec l'âge et se situent aux alentours de **10 g/jour** pour les **jeunes enfants** et **20 g/jour** pour les **adolescents**. Dans la réalité, ces niveaux d'apports sont **rarement atteints**.

66

Au Royaume-Uni, seuls 14 % des enfants âgés de 4 à 10 ans atteignent l'apport recommandé.

Comité Scientifique Consultatif sur la Nutrition (NDNS, 2020).

Par ailleurs, les recommandations actuelles se réfèrent aux **fibres totales** et ne tiennent pas compte de la source ou de la **qualité** des fibres apportées. Or, les **effets physiologiques** et les **bénéfices** sur l'organisme **varient grandement** selon les différents types et source de fibres (voir tableau 1), d'où la **nécessité** selon les auteurs de considérer ces aspects.

Fibres solubles	Fibres insolubles
Pectine Source : fruits comme les agrumes et les pommes	Lignine Source : céréales complètes
Glucanes Source : céréales comme l'avoine, l'orge	Cellulose Source : fruits et légumes, légumineuses
Inuline Source : fruits, légumes comme l'ail, l'oignon, le poireau, les asperges, les bananes	Hémicellulose Source : céréales complètes
Gommes Source : gomme d'acacia	

Tableau 1: Exemples de fibres alimentaires solubles et insolubles

L'importance de la **qualité** des **fibres** consommées est en effet de plus en plus reconnue :

- Les fibres **solubles** et fermentescibles sont **essentielles** au maintien d'un **microbiome sain**, avec des bénéfices multiples tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'intestin ;
- Les fibres **insolubles** – qui ne sont pas ou peu fermentescibles – donnent du volume aux selles, **stimulent le transit intestinal**, diluent et absorbent le contenu colique indésirable, **protégeant**, ainsi, l'intestin des **substances nocives** comme certains xénobiotiques.

La consommation de fibres est associée à des bénéfices pour la santé digestive et globale

Les effets bénéfiques de la consommation de fibres sur la santé sont bien établis par la littérature. Ils concernent le **système digestif et l'organisme dans son ensemble** et reposent sur plusieurs mécanismes.

D'une part, la **fermentation** des fibres par les micro-organismes du microbiote dans l'intestin humain conduit à la **production d'acides gras à chaîne courte** qui présentent de nombreux **bienfaits** pour la **santé intestinale**. En effet, ces composés participent au maintien et au **fonctionnement** de la **barrière intestinale**, ainsi qu'à la motilité intestinale. Ils possèdent également des **propriétés anti-inflammatoires** et participent ainsi à la **prévention** ou à l'**amélioration** de **maladies auto-immunes** comme le diabète, l'arthrite inflammatoire, les troubles gastro-intestinaux inflammatoires, ainsi que les maladies allergiques ([Stephen, 1980](#) ; [Rowland, 2018](#) ; [Roduit, 2019](#) ; [Gill, 2020](#)).

D'autre part, des études épidémiologiques et interventionnelles ont également démontré que la **consommation de fibres** participait à :

- La réduction de la cholestérolémie,
- Le contrôle de la glycémie,
- La prévention de la constipation et de la maladie diverticulaire,
- Le contrôle du poids,
- La cognition (Travaux plus récents, réalisés chez les enfants prépubères [Naveed, 2020](#) ; [Khan, 2015](#)).

Enfin, cette revue de la littérature met également en exergue d'autres **effets à long terme** de la consommation de fibres comme la **prévention de maladies chroniques** (maladies cardiovasculaires, cancers). En 2015, une méta-analyse a notamment démontré qu'augmenter de **7 grammes par jour** sa consommation de **fibres alimentaires** est **associé** à une **diminution significative** du **risque de maladies cardiovasculaires**, d'**accident vasculaire cérébral hémorragique et ischémique**, de **cancer colorectal** et de **diabète** ([SACN, 2015](#)).

Promouvoir la consommation de fibres chez les enfants permettrait de réduire le risque de troubles gastro-intestinaux

Chez les enfants, la consommation suffisante de fibres d'origine variées présente un bénéfice spécifique vis-à-vis du bon fonctionnement du système digestif. En effet, dans cette population, les **troubles gastro-intestinaux fonctionnels**, tels que la régurgitation, la rumination, les coliques et diarrhées, ainsi que les troubles de la défécation, sont **récurrents** ([Benninga, 2016](#) ; [Hyams, 2016](#)), **20 à 32%** des enfants seraient touchés par ces pathologies, notamment par la **constipation infantile**, un trouble **complexe** dont le développement serait lié à un **apport insuffisant** en **fibres** (Scarpato, 2018).

Au regard de la littérature examinée dans cette revue, une **alimentation équilibrée** garantissant un **apport adéquat** en **fibres solubles et insolubles** favorise un **microbiome sain et réduit**, ainsi le **risque** de certains **troubles digestifs**.

Les Sociétés [Européenne](#) et [Nord-Américaine](#) de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique recommandent notamment la **consommation** de **fibres** pour les **enfants** souffrant de **constipation fonctionnelle**, sans toutefois préciser le type de fibres qui pourraient être les plus bénéfiques.

Au regard des bénéfices soulignés par ce travail et de l'absence de contre-indication établie, **les auteurs soulignent ainsi l'importance d'encourager la consommation d'une quantité de fibres adaptée à l'âge, provenant de sources variées, y compris chez les enfants faisant l'objet d'une prise en charge nutritionnelle**. Pour ceux ayant des difficultés de tolérance et/ou consommant habituellement peu de fibres, une augmentation progressive de la quantité de fibres est recommandée.

Afin de faire évoluer **les recommandations alimentaires en intégrant le type de fibres** à consommer, les auteurs pointent le besoin de **travaux complémentaires**.

Plus d'information:

- [Notre article sur les fibres](#)
- [Notre infographie sur le microbiote](#)

Basé sur: Hojsaki et al. Benefits of dietary fibre for children in health and disease. Arch Dis Child 2022;107:973-979

Messages clés

- La qualité des fibres alimentaires consommées est toute aussi importante que leur quantité. Un régime alimentaire sain associant des sources de fibres variées – fruits, légumes, légumineuses, oléagineux, céréales complètes – doit permettre d'apporter des fibres solubles et insolubles.
- Les fibres jouent un rôle essentiel dans le maintien et le fonctionnement du microbiome intestinal, au profit de la santé de l'hôte.
- La consommation de fibres alimentaires est associée à la réduction du cholestérol, au contrôle de la glycémie, à la prévention de la constipation, du cancer du côlon ainsi qu'au contrôle du poids.

Références

National Diet and Nutrition Survey (NDNS). NDNS: results from years 9 to 11 (2016 to 2017 and 2018 to 2019). Available: <https://www.gov.uk/government/statistics/ndns-results-from-years-9-to-11-2016-to-2017-and-2018-to-2019>

Naveed S, Venäläinen T, Eloranta AM, Erkkilä AT, Jalkanen H, Lindi V, Lakka TA, Haapala EA. Associations of dietary carbohydrate and fatty acid intakes with cognition among children. *Public Health Nutr.* 2020 Jun;23(9):1657-1663.

Khan NA, Raine LB, Drollette ES, Scudder MR, Kramer AF, Hillman CH. Dietary fiber is positively associated with cognitive control among prepubertal children. *J Nutr.* 2015 Jan;145(1):143-9.

Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb;18(2):101-116.

Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018 Feb;57(1):1-24.

Stephen AM, Cummings JH. Mechanism of action of dietary fibre in the human colon. *Nature.* 1980 Mar 20;284(5753):283-4.

Roduit C, Frei R, Ferstl R, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019;74:799–

Scientific Advisory Committee on Nutrition. Carbohydrates and health, 2015. Available: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/445503/SACN_Carbohydrates_and_Health.pdf 809.

Scarpato E, Kolacek S, Jojkic-Pavkov D, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents in the Mediterranean region of Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:870–6.

Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2016;150:1443–55.

Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2016;150:1456–68.

INFOGRAPHIE - SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE : UNE PATHOLOGIE COMPLEXE ET MULTI-FACTORIELLE

Le syndrome de l'intestin irritable est une **maladie chronique et invalidante**. Son **étiologie** est **complexe, multifactorielle** et encore partiellement établie. Bien qu'**aucun aliment ne soit, en soi, déclencheur**, les personnes souffrant de cette affection constatent que **certains aliments, ou leur combinaison, peuvent favoriser ou aggraver des symptômes**. En complément du suivi médical, un **accompagnement personnalisé par un diététicien spécialisé** est, ainsi, important pour permettre aux personnes souffrantes de retrouver une alimentation saine, variée et adaptée à leurs sensibilités.

SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE DES FACTEURS MULTIPLES



CRITERES DE ROME IV POUR LE DIAGNOSTIC DU SII

Douleur abdominale récurrente survenant en moyenne au moins
1 jour par semaine dans les 3 derniers mois
avec au moins 2 des critères suivants :

- associée à la défécation
- associée à une modification de la fréquence des selles
- associée à une modification de la consistance des selles

POUR EN SAVOIR PLUS

- Tableau issu des post u 2022 – recommandations sur la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable (SII), Pr Jean-Marc Sabate (Bobigny)
- Sebastián Domingo JJ. Irritable bowel syndrome. Med Clin (Barc). 2022 Jan 21;158(2):76-81. English, Spanish. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34238582.

AVIS D'EXPERT - SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE, DEUX QUESTIONS À JOHANA LE LORREC



Johana Le Lorrec
Diététicienne nutritionniste

A PROPOS DE L'AUTEUR

Johana Le Lorrec est diététicienne nutritionniste à Rennes, formée à la prise en charge diététique du SII notamment à la [Monash University](#) et au GI Institute de l'Université du Michigan. Elle collabore régulièrement aux actions de l'[APSSII](#).

Vrai ou faux ?



IDÉE REÇUE 1

Le SII n'est pas une « vraie » maladie, il ne s'agit que de troubles digestifs bénins

Faux

Bien que le SII n'engendre pas d'atteinte organique ni d'augmentation de la mortalité, il n'a rien de bénin en termes d'impact sur la qualité de vie des personnes concernées. Une étude conduite aux Etats-Unis a montré que **les patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable seraient prêts à renoncer à 10-15 années d'espérance de vie en contrepartie de la promesse de voir leurs symptômes disparaître** ([Drossman et Al, 2009](#)).

Le SII est reconnu par les sociétés savantes comme une vraie maladie, et défini comme tel sur le site grand public de [l'Assurance Maladie Ameli](#).

Des critères de diagnostic clinique du syndrome de l'intestin irritable existent : il s'agit des **critères de Rome IV**.

Les recommandations internationales encouragent les médecins à effectuer un **diagnostic positif** basé sur les symptômes, et non d'exclusion ; et aussi à **communiquer ce diagnostic au patient de manière affirmative**.

Dans le cas contraire, on augmente le plus souvent inutilement le coût de la prise en charge et le délai d'accès à des traitements efficaces, laissant les patients en errance et en vulnérabilité, notamment face à des pratiques non validées.

Il est important de rappeler que les tests d'intolérance alimentaires type IgG n'ont d'utilité clinique ni dans le diagnostic, ni dans la prise en charge du SII. **La présence d'anticorps « anti-aliments » est un phénomène normal**, qui n'est pas prédictif de troubles digestifs associés.



IDÉE REÇUE 2

Il faut toujours conseiller aux patients souffrant du SII d'éviter certains aliments spécifiques.

Faux

Il n'y a pas d'aliments universellement contrindiqués dans le SII, et on observe une grande variabilité interindividuelle dans les associations aliments-symptômes.

Des tests d'évictions ciblés peuvent être proposés au patient, notamment le « régime » FODMAPs qui améliore significativement les 2/3 des souffrants quand il est bien mené.

Mais **ces tests d'évictions doivent impérativement être limités dans le temps et accompagnés** par un professionnel de la nutrition formés au SII, en raison de leur complexité et des risques associés.

Il est bien établi que les souffrants du SII sont **à risque de développer des carences**, parfois même une dénutrition, mais aussi **des troubles des conduites alimentaires**, trouble de l'alimentation évitante, orthorexie, comportements compulsifs déclenchés en réaction aux restrictions...).

Enfin diététiciens comme médecins, nous devons garder à l'esprit que le SII a une physiopathologie plurifactorielle complexe. On ne peut le résumer à des maldigestions alimentaires, ces dernières peuvent d'ailleurs ne pas être ou très peu en jeu chez certains patients.

Parmi les autres causes du SII, sont de plus en plus mis en lumière des **dysfonctionnements de l'axe cerveau-intestin**, notamment par le Groupe Français de Neuro-Gastroentérologie. Ces dysfonctionnements pourraient expliquer certains troubles de la motricité et l'hypersensibilité viscérale constatée chez les patients SII. Une étude clinique randomisée de l'université australienne de la Monash a ainsi montré que **l'hypnose** faisait aussi bien que le « régime » FODMAP, avec une **amélioration significative des symptômes et de la qualité de vie chez > 70% des patients**. Ces résultats illustrent l'importance pour le praticien de garder prudence et mesure dans les éventuels conseils alimentaires donnés aux patients SII ([Peters et Al, 2016](#)).

EN PRATIQUE: SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE, 10 CONSEILS POUR RÉCONCILIER SON VENTRE ET SON ASSIETTE



Les personnes souffrant du syndrome de l'intestin irritable constatent que l'alimentation peut parfois déclencher ou aggraver des symptômes. Face à ces difficultés, de nombreuses personnes éliminent d'elles-mêmes des aliments de leur alimentation, de peur de souffrir. Pour éviter que la situation vire au casse-tête et ne débouche sur des carences, voici 10 conseils à adopter au quotidien pour améliorer votre confort digestif et vous réconcilier avec votre assiette.

Dans l'assiette

- 1 Éviter d'exclure de vous-même des aliments.**
Si vous pensez mal supporter un aliment ou un de ses composants (lactose, gluten), **parlez-en à un professionnel de santé**. Il pourra vérifier d'éventuelles intolérances et vous orienter vers un diététicien spécialisé qui vous aidera à **identifier les aliments, quantités et modes de préparation** permettant de préserver votre confort digestif et votre équilibre alimentaire.
- 2 Bien mastiquer.**
La mastication est la première étape de la digestion, elle permet de morceler les aliments en éléments plus petits, de commencer à rompre leur structure ce qui permet de les avaler. Cela **facilite ensuite la digestion et réduit les ballonnements**.
- 3 Manger en pleine conscience**
Pour un moment de calme et de plaisir, essayez de prendre le temps de manger en étant **attentifs à vos sensations**: couleurs dans l'assiette, parfums, saveur et texture des aliments.

4

Miser sur la variété.

Si vous avez des sensibilités vis-à-vis de certains aliments – fruits et légumes, féculents, légumineuses...-, il existe de nombreuses **variétés et modes de préparation** qui vous permettent d'alterner et d'identifier celles qui vous conviennent le mieux : cuisson vapeur, bouillie, sautée, rôtie... En fonction du temps de cuisson, les textures seront différentes (croquante, fondante, tendre...) libre à vous de choisir celles qui vous plaisent ou que vous tolérez le plus.

5

Instaurer un rituel.

Manger à horaires réguliers et dans l'idéal, faire 3 repas par jour, avec éventuellement une ou des collations, peut vous aider à bien digérer. Evitez d'avoir faim ou de vous sentir «trop plein».

6

Penser à vous hydrater tout au long de la journée.

L'eau est votre meilleur alliée, une hydratation suffisante atténuera la constipation, et compensera les pertes occasionnées par les diarrhées.

Au quotidien

7

Se faire accompagner.

Pour mieux vivre avec la maladie au quotidien, un suivi médical et diététique peut être nécessaire. Médecin traitant, gastro-entérologue, diététicien-ne, psychologue... vous apporteront une prise en charge optimale.

8

Être actif en douceur.

Pratiquez une activité physique régulière en fonction de vos envies et de vos capacités (Pilates, natation, yoga, marche, vélo...) permet de diminuer l'anxiété, le stress, la douleur et les troubles digestifs.

9

Ecouter son corps.

Chaque personne a sa propre sensibilité. Apprenez à vous à connaître, reposez-vous lorsque c'est nécessaire et faites des activités qui vous font du bien (hypnose, méditation, relaxation...).

10

Être entouré.

Ne restez pas seul(e) face à la douleur et n'hésitez pas à en parler autour de vous. Vous pouvez prendre contact avec une association de patients qui aura une oreille attentive et saura vous guider et vous soutenir.

En savoir plus :

Le site de l'APSSII: Association pour les patients souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable: <https://apssii.org/>

Le dépliant « Manger avec le syndrome de l'intestin irritable : mission impossible ? »

Le syndrome de l'intestin irritable – Dossier de l'Assurance maladie

EN BREF



Découvrez 5 articles récents issus de notre veille scientifique.



Etats-Unis : des risques d'apports insuffisants en vitamine C et potassium chez les faibles consommateurs de fruits

Les fruits et légumes sont des aliments contribuant largement aux apports de la population en plusieurs nutriments importants. Alors que des consommations insuffisantes de fruits et légumes sont observées dans de nombreuses populations, une étude récente a cherché à déterminer si cette sous-consommation peut entraîner des insuffisances d'apport en certains micro-nutriments. Les consommations alimentaires de près de 10 000 adultes américains, suivis dans la cohorte NHANES, ont été analysées pour déterminer le niveau de consommation de fruits et les apports en divers nutriments. Selon ce travail, deux tiers des adultes américains consomment moins de la moitié de l'apport quotidien recommandé en fruits. Chez les personnes consommant peu régulièrement des fruits, un risque accru d'apports insuffisants en vitamine C et de potassium a été identifié. A l'inverse, ce travail ne montre pas de lien entre faible consommation de fruits et les apports inadéquats en vitamine A, calcium et magnésium.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36948249/>



Népal : Près de 2/3 des enfants cumulent plusieurs facteurs de risque en matière de temps d'écran et de comportements alimentaires

Un temps d'écran important, une consommation élevée d'aliments à haute densité énergétique et une faible consommation de fruits et légumes sont des facteurs de risque importants chez l'enfant. Une étude népalaise a évalué la présence de ces comportements chez les 5 à 9 ans. Des entretiens avec 352 parents ont été réalisés pour évaluer le temps d'écran ainsi que les consommations de fruits et légumes et d'aliments à haute densité énergétique des enfants. Au total, près de deux tiers des enfants cumulent au moins 2 de ces 3 facteurs de risque dont près d'un quart associant les trois (temps d'écran élevé, consommation importante d'aliments riches en énergie et faible consommation de fruits et légumes). La fréquence de ces comportements à risque est significativement plus élevée chez les enfants ayant accès à des appareils connectés et dont le temps d'écran des parents est important.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36974847/>



Royaume-Uni : des résultats mitigés pour le programme Go-Golborne

Le programme Go-Golborne, visait à améliorer les habitudes relatives à l'alimentation et l'activité physique d'enfants âgés de 6 à 11 issus de quartiers défavorisés à Londres. Mettant en réseau les acteurs locaux, cette intervention a proposé aux participants des activités articulées autour de 6 thématiques santé. Après 3 années d'intervention, l'évaluation réalisée montre une réduction de la consommation de boissons sucrées et des déplacements en voiture entre la maison et l'école. Le temps passé devant les écrans a quant à lui augmenté. Aucun changement n'a été observé pour les autres paramètres étudiés. Ainsi, les auteurs soulignent le rôle essentiel des autorités locales pour modifier les environnements alimentaires et rappellent la nécessité d'une collaboration étroite entre les parties prenantes pour améliorer l'efficacité de telles interventions.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36929965/>



Chine : augmenter la diversité des apports en fruits et légumes permettrait de diminuer le risque de mortalité chez les plus de 50 ans

Une étude récente a examiné l'association entre la quantité et la diversité de fruits et légumes consommés et la mortalité chez les personnes âgées de plus de 50 ans. Pour cela, les données issues de la cohorte de la biobanque de Guangzhou ont analysées. D'après ce travail, la diversité des fruits et légumes est davantage associée à un risque moindre de mortalité chez les sujets âgés que la quantité. La consommation d'une grande diversité de fruits et légumes verts/blancs est notamment associée à des risques plus faibles de mortalité cardio-vasculaires et pour toutes causes confondues. Une plus grande variété d'apports en fruits et légumes rouges/violet est quant à elle associée à des risques plus faibles de mortalité par cancer et toutes causes confondues.



Maladies inflammatoires de l'intestin : des interventions nutritionnelles ciblées permettraient de réduire le risque de cancer colorectal associé

Les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin présentent un risque accru de cancer colorectal, en raison notamment d'un état inflammatoire persistant qui caractérise ces pathologies chroniques. Alors qu'un nombre croissant d'études démontrent que certains nutriments sont susceptibles d'influencer l'inflammation associée aux maladies inflammatoires de l'intestin, une revue de la littérature a examiné le rôle potentiel de la nutrition dans la prévention de ces pathologies. D'après ce travail, les interventions nutritionnelles caractérisées par une consommation importante d'oméga 3, une faible consommation de protéines animales, de produits transformés et d'alcool sont susceptibles de réduire l'activité inflammatoire des maladies inflammatoires de l'intestin et donc de réduire le risque de cancer associé.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36965240/>