

# Santé de l'appareil locomoteur : muscle et squelette, une unité fonctionnelle pour la mobilité

*Véronique Coxam, Marie-Jeanne Davicco, Yohann Wittrant*  
*Unité de Nutrition Humaine UMR1019 - INRA Theix*

À l'opposé du réductionnisme dogmatique qui exige de tout ramener vers le niveau d'organisation le plus simple, la tendance actuelle à l'holisme dans le domaine des Sciences et de la Médecine incite à revisiter le concept classique de maladies d'organe et à prendre en compte la notion de complexité prévalant dans les pathologies de système<sup>(10)</sup>.

De ce système de pensée, découle la démarche d'approche multimodale de la santé. Ainsi, dans le cadre précis de la prise en charge des séniors, la vision holistique implique de considérer l'appareil locomoteur dans sa globalité et non plus à travers ses composants (muscle et squelette, en particulier).

## **Tissus osseux, cartilagineux, musculaire, tendineux et adipeux, des systèmes biologiques interconnectés**

**Les principaux organes de l'appareil locomoteur, à savoir le squelette et le muscle, suivent des schémas temporels similaires tout au long de la vie.**

Soumis à un perpétuel remodelage, ils résultent à chaque instant des activités de résorption/accrétion, exclusivement de type protéolyse/protéosynthèse pour le muscle, auxquels s'ajoutent des processus de calcification/déminéralisation pour le tissu osseux. Ce processus leur permet, non seulement de s'adapter aux facteurs environnementaux (notamment les contraintes mécaniques exercées en fonction de l'activité physique), mais aussi aux besoins de l'organisme, en termes de calcium et/ou de protéines/acides aminés.

Ainsi, les 2 premières décennies de la vie correspondent à une phase d'acquisition du capital osseux et musculaire. Les masses tissulaires sont ensuite relativement équilibrées chez le jeune adulte, puis elles commencent à décroître, en particulier au moment de l'arrêt du fonctionnement gonadique, jusqu'à éventuellement atteindre un seuil critique pathologique. Les critères de surface musculaire sont donc systématiquement étroitement corrélés aux paramètres osseux tels que le contenu minéral, l'indice de résistance ou

encore la circonférence fémorale (surfaces périostale et endostale)<sup>(2)</sup>.

Chez les mammifères, une telle relation est, en fait, déjà évidente avant la naissance. En effet, chez les souris exprimant un déficit de muscle (par invalidation du gène *MyoD*<sup>-/-</sup>/*Myf5*<sup>-/-</sup> (dd/ff)), les fœtus (qui sont donc incapables de mouvement *in utero*) ont un squelette alâtéré, aussi bien sur le plan morphologique qu'en terme de minéralisation<sup>(4)</sup>. De même, lors de la puberté, des travaux ont montré que l'apparition du pic de résistance osseuse chez les adolescents est systématiquement précédée d'une augmentation de la force musculaire<sup>(14)</sup>.

## **Problématique du vieillissement de l'appareil locomoteur.**

Les atteintes de l'appareil locomoteur représentent un enjeu socio-économique majeur. Particulièrement invalidantes, elles accélèrent considérablement l'entrée en dépendance des séniors, voire engendrent une surmortalité (>25%). En effet, au niveau de l'organisme, les dérégulations métaboliques associées au vieillissement se traduisent par une déminéralisation du squelette (ostéopénie) et une altération de l'architecture trabéculaire qui engendrent une fragilité à l'origine de l'ostéoporose et, au niveau du muscle, par une sarcopénie définie par une réduction de la masse, de la force et de la fonctionnalité musculaire. En parallèle, la masse grasse augmente (y compris l'adiposité

numéro  
148

NOVEMBRE - DÉCEMBRE  
2015

(1) Bren-Mattison Y, Hausburg M, Olwin BB. Growth of limb muscle is dependent on skeletal-derived Indian hedgehog. *Developmental biology* 2011 ; 356, 486-495.

(2) Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, Garcia SL, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML, Zanchetta JR. Gender-related differences in the relationship between densitometric values of whole-body bone mineral content and lean body mass in humans between 2 and 87 years of age. *Bone* 1998 ; 22, 683-690.

(3) Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat". A proposal. *Anat Rec* 1987; 219, 1-9.

(4) Gomez C, David V, Peet NM, Vico L, Chenu C, Malaval L, Skerry TM. Absence of mechanical loading in utero influences bone mass and architecture but not innervation in Myod-Myf5-deficient mice. *J anat* 2007 ; 210, 259-271.

(5) Hamrick MW, McNeil PL, Patterson SL. Role of muscle-derived growth factors in bone formation. *J Muscul Neuronal Int* 2010 ; 10, 64-70.

(6) Hamrick MW. The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone crosstalk. *Bonekey Rep.* 2012 ; 1:60.

(7) Heinonen A, Oja P, Kannus P, Sievanen H, Haapasalo H, Manttari A, Vuori I. Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone* 1995 ; 17, 197-203.

(8) Jahn K, Lara-Castillo N, Brotto L, Mo CL, Johnson ML, Brotto M, Bonewald LF. Skeletal muscle secreted factors prevent glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis through activation of beta-catenin. *Eur Cells Mat* 2012 ; 24, 197-209; discussion 209-110.

(9) Javaheri B, Stern A, Lara N, Dallas M, Zhao H, Liu Y, Bonewald LF, Johnson ML. Deletion of a single beta-catenin allele in osteocytes abolishes the bone anabolic response to loading. *J Bone Min Res* 2014 ; 29(3):705-15.

(10) Lee S. Systems Biology - A Pivotal Research Methodology for Understanding the Mechanisms of Traditional Medicine. *J Pharmacopuncture*

(11) Macias BR, Swift JM, Nilsson MI, Hogan HA, Bouse SD, Bloomfield SA. Simulated resistance training, but not alendronate, increases cortical bone formation and suppresses sclerostin during disuse. *J Appl Physiol* (1985) 2012 ; 112, 918-925.

(12) Nielson CM, Marshall LM, Cawthon PM, et al., 2009. Hip BMD change in aging men: a non-linear association with lean mass change explains more variation than does weight loss or fat mass change. *The American Society for Bone and Mineral Research. (ASBMR) 31st Annual Meeting, Denver, CO, 2009. J Bone Miner Res.* 24 (Suppl 1).

médullaire à proximité du tissu osseux). Ces évènements engendrent une fragilité et, à terme, une mortalité accrue.

Chez la femme caucasienne âgée de 50 ans, le risque cumulé sur les années restant à vivre de développer une ostéoporose atteint 40 %, contre 13 % chez l'homme. Au-delà de 80 ans, 70 % des personnes sont touchées. A l'échelon national, 50 000 nouvelles fractures non traumatiques du col fémoral et 45 000 fractures du poignet sont d'ailleurs diagnostiquées chaque année, avec vraisemblablement autant de tassements vertébraux. L'incidence cumulée en Europe, au Japon et aux Etats-Unis dépasse ainsi les 75 millions de patients. En ce qui concerne le muscle, après 50 ans, il perd chaque année 1 à 2 % de ses fibres rapides (de type II). A cet âge, le déclin annuel de la force est de 1.5 % et de plus de 3 % après 60 ans, limitant ainsi la performance musculaire. En outre, en tant que principal réservoir protéique de l'organisme, toute altération de la masse musculaire engendre des perturbations des fonctions des protéines, notamment en ce qui concerne la résistance aux pathogènes et aux agressions. La sarcopénie joue effectivement un rôle central dans le syndrome de fragilité. En fait, selon les études et les critères de diagnostic utilisés, la prévalence de la pathologie est estimée à environ 35 % chez le sujet âgé, les formes sévères atteignant 10 %.

L'étiopathogénie de la sarcopénie et de l'ostéoporose incluent l'inactivité, une alimentation inadaptée, une perturbation de la fonction neuromusculaire, une altération de la fonction endocrine (hormones sexuelles, axe somatotrope, insuline, vitamine D), une inflammation générée par une augmentation des cytokines et de la CRP plasmatiques, un dysfonctionnement mitochondrial, des phénomènes d'apoptose et des polymorphismes génétiques. Ceci explique qu'au cours du vieillissement, les variations de densité minérale osseuse soient corrélées avec les modifications de masse maigre totale et masse grasse totale (exemple de la cohorte MrOs (>2400 hommes âgés de plus de 65 ans), et notamment avec les quartiles de masse musculaire (12)).

**En fait, il ressort de la littérature que la sarcopénie est un facteur de risque de l'ostéoporose.** De fait, dans la cohorte European Male Ageing Study (689 sujets d'âge moyen : 40-79 ans), la sarcopénie,

définie par une surface appendiculaire <7,26 kg/m<sup>2</sup>, est associée à une diminution de la densité minérale osseuse (21). De même, dans l'étude OSTPR-FPS conduite chez 590 femmes ménopausées de 68 ans en moyenne, les sujets sarcopéniques ont 12,9 fois plus de risque de développer une ostéoporose (p<0,01) et le risque de fracture est augmenté de 2,7 fois (p=0,05) (17). Ceci s'explique, en partie, par un risque accru de chute (20) : l'altération du seuil de recrutement proprioceptif et sensoriel s'accroît avec l'âge, exacerbant le risque de chute et ses complications. Ainsi, en France, on signale plus de 2 millions de chutes par an chez les plus de 65 ans, avec une morbidité et une mortalité notoires (10000 morts en moyenne par an) et un coût sociétal annuel de près de 3 milliards d'euros.

## De l'évidence phénotypique aux mécanismes d'action (18)

### Observations physiologiques

L'activité physique est un excellent exemple pour objectiver ce lien entre les systèmes musculaires et osseux. En effet, exceptée la natation, quelque soit le domaine considéré (qu'il s'agisse du football, de la course ou de la gymnastique), la pratique du sport se traduit par une augmentation simultanée de la masse et de la fonction musculaire et de la densité minérale osseuse. En résumé, un entraînement basé sur des mouvements polyvalents et des contraintes mécaniques élevées s'avère plus efficace sur la formation d'os qu'une activité engendrant de nombreuses répétitions d'impacts faibles en terme de force (7). De même, un travail en résistance et endurance est très opérant sur le muscle.

La théorie du mécanostat décrit parfaitement la relation intrinsèque existant entre le muscle et l'os (3). Elle repose sur le principe selon lequel toute augmentation de la force musculaire maximale en réponse à une mise en charge croissante influence la masse, les dimensions et la résistance osseuses. Ainsi, en l'absence de charge, la capacité fonctionnelle des muscles décroît et le format des os devient inadapté. Le fonctionnement optimal de l'unité musculo-squelettique dépend donc des contraintes mécaniques, mais aussi

de l'environnement endocrinien et métabolique, eux-mêmes modulés par les facteurs nutritionnels et le niveau d'activité physique. La charge mécanique est le principal déterminant de la résistance osseuse<sup>(3)</sup>. De fait, il existe une excellente corrélation entre la force et la surface musculaire (représentatifs des contraintes exercées) et la masse et le contenu minéral osseux. En effet, le remodelage osseux est sensible, non seulement, aux forces externes résultant d'une charge gravitationnelle, mais également aux forces internes issues de l'activité musculaire intrinsèque.

### Considérations cellulaires et moléculaires

Au niveau de l'os, aussi bien que du muscle, les stimuli d'ordre mécanique peuvent être convertis en signaux biochimiques, à l'origine d'une modulation des métabolismes. Ce phénomène connu sous le nom de mécanotransduction est initié par une première étape de mécanosensation qui permet la réception du signal, sa transduction en information biochimique, puis sa transmission aux tissus cibles. Il implique les ostéocytes (responsables de la synthèse de sclérostine) connectés entre eux ou avec les ostéoblastes et ostéoclastes par de fins canalicules<sup>(11)</sup>. En fait, il apparaît qu'un stress de cisaillement microfluidique au sein de ce réseau cellulaire est associé à une réorganisation du cytosquelette via la phosphorylation de ERK5, un membre de la famille des MAP kinases. La modulation par les myotubes de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine, essentielle pour la viabilité des cellules osseuses et le maintien de l'intégrité du squelette, joue également un rôle prépondérant<sup>(8)</sup>. En effet, chez la souris, la délétion d'une copie de  $\beta$ -caténine abolit la réponse anabolique à une contrainte<sup>(9)</sup>. De même l'absence de LRP5 (low density lipoprotein receptor-related protein 5) perturbe la réponse à un stress mécanique. Le facteur de croissance IGF1 serait également impliqué dans ces régulations<sup>(19)</sup>.

### Vers la compréhension du dialogue entre ces tissus<sup>(19)</sup>

Un nouveau paradigme dans la compréhension des relations « muscle-os » a récemment émergé sur la base des tra-

vaux (entre autres<sup>(5)</sup>) qui ont proposé le concept selon lequel le muscle est capable de synthétiser un certain nombre de molécules susceptibles de moduler la formation et l'activité du tissu osseux, indépendamment des contraintes mécaniques. Le muscle est effectivement doté d'un sécrétome de plus d'une centaine de composés qui inclut des facteurs de croissance, des cytokines, la myostatine (connue sous le nom de GDF-8 (growth differentiation factor-8)), ainsi que d'autres éléments (tels que par exemple l'ostéonectine, l'ostéocrinine, le FGF-21 (fibroblast growth factor-21), le MEF2C (follistatin like-1, MMP-2, myocytes enhancer factor 2C), le PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ ), l'ostéocrine (connue sous le nom de muscline)...)<sup>(18)</sup>. Ainsi toute contraction musculaire déclenche la synthèse myocytaire de facteurs ostéogéniques tels que l'ostéoglycine, l'IGF1, le FGF2, l'IL15 (interleukine 15) ou encore la MMP2 (métalloprotéine 2). À l'inverse, une situation d'immobilisation ou de cachexie engendre une atrophie musculaire, responsable de la production de myostatine (un inhibiteur de la chondrogenèse) et d'IL6 et 7 (interleukines 6 et 7), stimuli de la résorption ostéoclastique.

En retour, les cellules osseuses, *via* la synthèse d'ostéocalcine et d'ostéocrine, peuvent exercer un feed back sur les myocytes, ou encore une régulation auto/paracrine sur elles-mêmes *via* la sclérostine. Les ostéocytes sont également impliqués dans la régulation du tissu adipeux et du métabolisme énergétique, *via* la production de l'ostéocalcine, et de facteurs tels que Wnt3a, VEGF (vascular endothelial growth factor) ou encore de prostaglandines<sup>(6)</sup>. Inversement celui-ci, *via* des composés tels que l'IL6, la leptine ou encore l'adiponectine, peut aussi moduler le couple muscle-os. Bien évidemment, dans ce système, il ne faut pas oublier le cartilage dont la production de DKK-1 (Dickkopf-1) est associée à un phénomène d'ostéopénie, *via* la voie Wnt<sup>(13)</sup>. De même, la synthèse chondrocytaire de *Ihh* (indian hedgehog) lors de la myogénèse est importante, non seulement pour le muscle, mais aussi pour le tissu osseux<sup>(1)</sup>. Il faut d'ailleurs se souvenir que ces tissus (os, cartilage, muscle et tissu adipeux) sont issus d'un même cellule souche multipotente mésodermique et que c'est l'exposition à des facteurs de différenciation spécifiques qui va orienter ces cellules vers l'ostéogenèse, la chondrogenèse, la myogenèse ou l'adipogenèse.

(13) Oh H, Chun CH, Chun JS. Dkk-1 expression in chondrocytes inhibits experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. *Arthritis and rheumatism* 2012 ; 64, 2568-2578.

(14) Rauch F, Bailey DA, Baxter-Jones A, Mirwald R, Faulkner R. The 'muscle-bone unit' during the pubertal growth spurt. *Bone* 2004 ; 34, 771-775.

(15) Schoenau E. From mechanostat theory to development of the "Functional Muscle-Bone-Unit". *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005 ; 5(3):232-8.

(16) Schoenau E. L'appareil musculaire régit le développement squelettique. *Annales Nestlé* 2006 ; 64, 55-62.

(17) Sjöblom S, Suuronen J, Rikkonen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 2013 ; 75(2):175-80.

(18) Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, Walrand S, Coxam V. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev.* 2015 ; 21:55-70.

(19) Tahimic CG, Wang Y, Bikle DD. Anabolic effects of IGF-1 signaling on the skeleton. *Frontiers in endocrinology* 2013 ; 4, 6.

(20) Vellas B, Guyonnet SG, Nourhashemi F, Rolland Y, Lauque S, Ousset PJ, Moulias S, Andrieu S, Fontan B, Adoue D, Lafont C, Baumgartner R, Garry P, Albarède JL. Chutes, fragilité et ostéoporose chez la personne âgée : un problème de santé publique. *Revue de Médecine Interne* 2000 ; 21, 608-613.

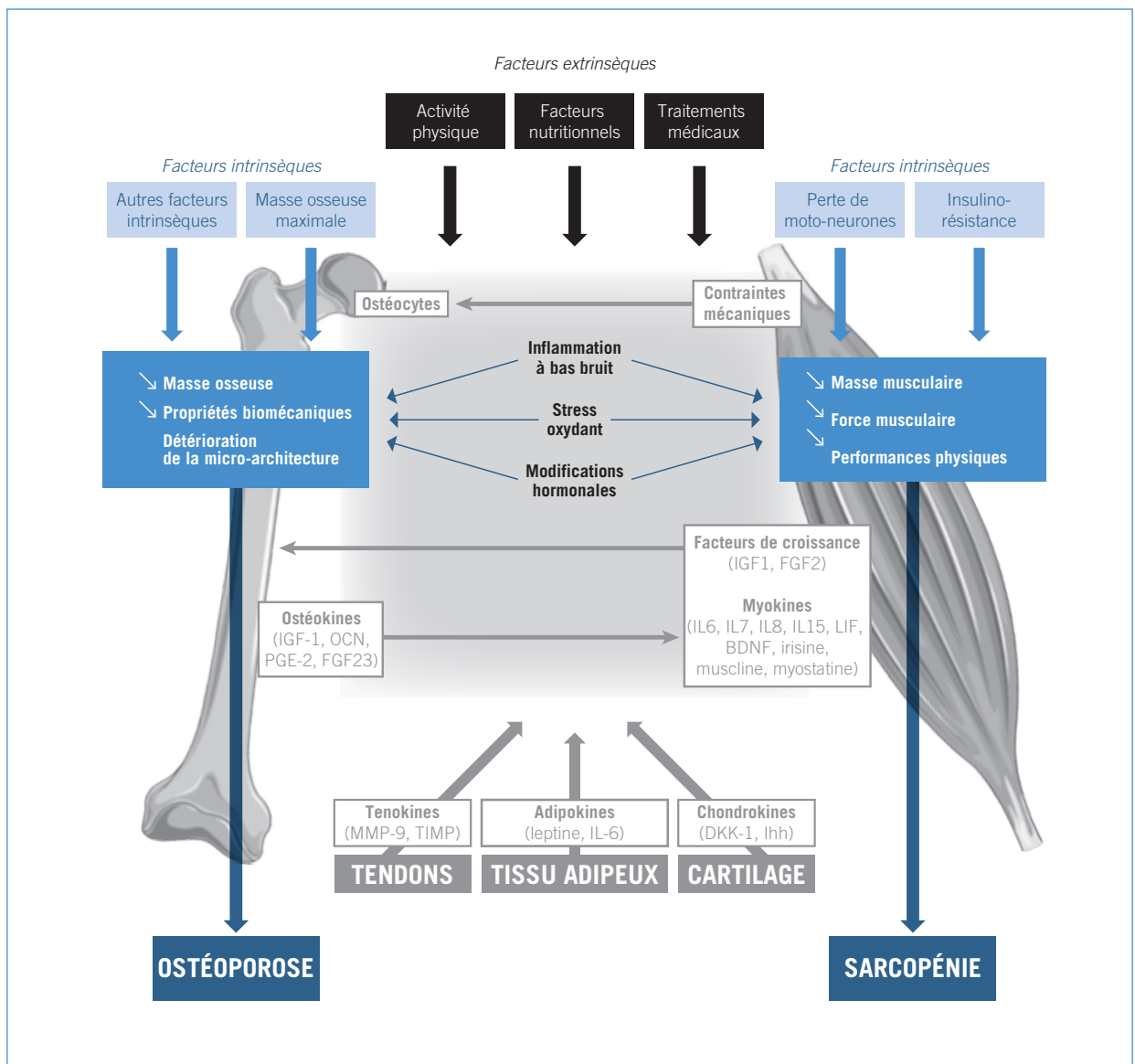
(21) Verschuere S, Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, Adams JE, Ward KA, Wu FC, Szulc P, Laurent M, Claessens F, Vanderschueren D, Boonen S. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):87-98.

## Conclusion

La demande sociale du maintien d'une bonne santé tout au long de la vie et la nécessaire stabilisation des dépenses de santé conduisent à considérer les maladies chroniques dégénératives liées à l'âge de façon plus intégrative, sur la base des concepts de biologie des systèmes. Le vieillissement correspond effectivement à une suite programmée de mécanismes biologiques complexes multifactoriels continus et interdépendants qui impactent lourdement sur la fonctionnalité de l'organisme, en particulier celle de l'appareil locomoteur. Dans ce cadre, la prise en charge, qu'elle soit préventive ou curative devra donc s'intéresser simultanément au squelette (os et cartilage),

au muscle, ainsi qu'au tissu adipeux, puisque les pathologies affectant ces tissus partagent des dénominateurs communs. La gestion préventive de la santé de l'appareil locomoteur visera donc à atteindre le triple objectif suivant :

- assurer *via* l'alimentation un statut adéquat en éléments constitutifs tels que les protéines (pour les muscles et l'élaboration de la trame organique de l'os) et le calcium,
- respecter les grands équilibres nutritionnels. En l'occurrence, il convient de limiter toute surcharge sodée qui peut générer une acidose métabolique, mais également de dispenser des nutriments/micro-nutriments protecteurs (acides gras, vitamines, polyphénols),
- maintenir une activité physique.



# Maladie coeliaque / Gluten

Koning F.

## Adverse Effects of Wheat Gluten

*Ann Nutr Metab* 2015 ; 67 (Suppl 2) : 8-14.

Sanz Y.

## Microbiome and Gluten

*Ann Nutr Metab* 2015 ; 67 (Suppl 2) : 28-41.

Bacchetta C.

## Zoom sur les régimes d'exclusion: le «sans gluten» et le «sans lactose»

*Prat Nutr* 2015 ; 44 : 35-8.

Nucci AM, Virtanen SM, Becker DJ.

## Infant Feeding and Timing of Complementary Foods in the Development of Type 1 Diabetes

*Curr Diab Rep* 2015 ; 15(9) : 628.

Uusitalo U, Lee HS, Aronsson CA et al.

## Gluten consumption during late pregnancy and risk of celiac disease in the offspring: the TEDDY birth cohort

*Am J Clin Nutr* 2015 ; 102(5) : 1216-21.

Mari-Bauseit S, Llopis-Gonzalez A, Zazpe I et al.

## Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder

*J Autism Dev Disord* 2015 ; doi:10.1007/s10803-015-2582-7.

Staudacher HM, Gibson PR.

## How healthy is a gluten-free diet? (commentary)

*Br J Nutr* 2015 ; 114(10) : 1539-41.

Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A et al.

## Non-celiac gluten sensitivity: literature review

*J Am Coll Nutr* 2014 ; 33(1) : 39-54.

Caminero A, Nistal E, Herrán AR et al.

## Differences in gluten metabolism among healthy volunteers, coeliac disease patients and first-degree relatives

*Br J Nutr* 2015 ; 114(8) : 1157-67.

Aziz I, Branchi F, Sanders DS.

## The rise and fall of gluten!

*Proc Nutr Soc* 2015 ; 74(3) : 221-6.

Smith F, Pan X, Bellido V et al.

## The digestibility of gluten proteins is reduced by baking and enhanced by starch digestion

*Mol Nutr Food Res* 2015 ; 59(10) : 2034-43.

Wu JH, Neal B, Trevena H et al.

## Are gluten-free foods healthier than non-gluten-free foods? An evaluation of supermarket products in Australia

*Br J Nutr* 2015 ; 114(3) : 448-54.

De Giorgio R, Volta U, Gibson PR.

## Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction?

*Gut* 2016 ; 65(1):169-78.

Valerii MC, Ricci C, Spisni E et al.

## Responses of peripheral blood mononucleated cells from non-celiac gluten sensitive patients to various cereal sources

*Food Chem* 2015 ; 176(0) : 167-74.

Rémésy C, Leenhardt F, Fardet A.

## Donner un nouvel avenir au pain dans le cadre d'une alimentation durable et préventive

*Cah Nutr Diét* 2015 ; 50(1) : 39-46.

Morin MC.

## Gluten: intolérance et sensibilité.

*Information Diététique* 2014 ; 3 : 21-7.

Chiron H.

## Le gluten, des blés au pain.

*Information Diététique* 2014 ; 3 : 10-3.

Cerf-Bensussan N, Denery-Papini S.

## Les pathologies associées au blé et céréales apparentées.

*Information Diététique* 2014 ; 3 : 14-20.

Dowd AJ, Tamminen KA, Jung ME et al.

## Motives for adherence to a gluten-free diet : a qualitative investigation involving adults with coeliac disease

*J Hum Nutr Diet* 2014 ; 27(6) : 542-549.

Lis D, Stellingwerff T, Shing CM et al.

## Exploring the Popularity, Experiences and Beliefs Surrounding Gluten-Free Diets in Non-Celiac Athletes

*Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015 ; 25(1):37-45.

Antvorskov JC, Josefsen K, Engkilde K et al.

## Dietary gluten and the development of type 1 diabetes

*Diabetologia* 2014 ; 57(9):1770-80.

Stanstrup J, Schou SS, Holmer-Jensen J et al.

## Whey protein delays gastric emptying and suppresses plasma fatty acids and their metabolites compared to casein, gluten and fish protein

*J Proteome Res* 2014 ; 13(5):2396-408.

Dosman C, Adams D, Wudel B et al.

## Complementary, holistic, and integrative medicine: autism spectrum disorder and gluten- and casein-free diet

*Pediatr Rev* 2013 ; 34(10) : e36-e41.

Brouns FJPH, Van Buul VJ, Shewry PR.

## Does wheat make us fat and sick?

*J Cereal Sci* 2013 ; 58(2) : 209-15.

Stordal K, White RA, Eggesbo M.

## Early Feeding and Risk of Celiac Disease in a Prospective Birth Cohort

*Pediatrics* 2013 ; 132(5):e1202-9.

Gardini E.

## Intolérance au gluten de l'enfant

*Rev Fr Allergol* 2013 ; 53(3) : 331-333.

Rémésy C, Branlard G, Malamut G et al.

## Dossier : Le gluten: un état des lieux - La qualité du gluten: variations de sa composition et de ses propriétés - La maladie coeliaque - Perméabilité intestinale et sensibilité au gluten - Evolution de l'offre des produits céréaliers

*Med Nutr* 2012 ; 48(4) : 17-32.

Ludvigsson JF, Fasano A.

## Timing of introduction of gluten and celiac disease risk.

*Ann Nutr Metab* 2012 ; 60 (Suppl 2) : 22-9.

De Palma G, Capilla A, Nova E et al.

## Influence of Milk-Feeding Type and Genetic Risk of Developing Coeliac Disease on Intestinal Microbiota of Infants: The PROFICEL Study.

*PLoS One* 2012 ; 7(2) : e30791.

Nion-Larmurier I, Cosnes J.

## Que deviennent les enfants coeliaques à l'âge adulte?

*Réalités Nutrition Diabétologie* 2012 ; (38) : 12-6.

Olives JP.

## Critères diagnostiques: vers une simplification?

*Réalités Nutrition Diabétologie* 2012 ; (38) : 6-8.

Carroccio A, Brusca I, Mansueto P et al.

## Fecal Assays Detect Hypersensitivity to Cow's Milk Protein and Gluten in Adults with Irritable Bowel Syndrome

*Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9(11):965-71.

Qiao SW, Ráki M, Gunnarsen KS et al.

## Posttranslational Modification of Gluten Shapes TCR Usage in Celiac Disease

*J Immunol* 2011 ; 187 : 3064-3071.

Pourrias B.

## Santé intestinale, la barrière intestinale, interface entre santé et maladie

*NAFAS* 2011 ; 9(4) : 3-13.

Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al.

## Gluten Causes Gastrointestinal Symptoms in Subjects Without Celiac Disease: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial

*Am J Gastroenterol* 2010 ; 106(3) : 508-514.

Olives JP.

## When should we introduce gluten into the feeding of the new-born babies?]

*Arch Pediatr* 2010 ; 17(Suppl 5) : S199-203.

Chambron E.

## Intolérance au gluten : nouveautés et aspects pratiques

*Information Diététique* 2010 ; (4) : 24-30.

Bonaz B.

## Pathogénie et épidémiologie, de l'intolérance au gluten

*Information Diététique* 2010 ; (4) : 13-23.

Mulloy A, Lang R, O'Reilly M et al.

## Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review

*Res Autism Spectrum Dis* 2010 ; 4(3) : 328-39.

Heyman M.

## Antigènes alimentaires, barrière intestinale et immunité muqueuse

*Cah Nutr Diet* 2010 ; 45(2) : 65-71.

Andrici J, Eslick GD.

**Hot Food and Beverage Consumption and the Risk of Esophageal Cancer: A Meta-Analysis**  
*Am J Prev Med* 2015 ; 49(6) : 952-960.

Barre A, Caze-Subra S, Gironde C et al.

**Allergénicité des protéines édulcorantes**  
*Rev Fr Allergol* 2015 ; 55(5) : 363-371.

Baudry J, Mejean C, Peneau S et al.

**Health and dietary traits of organic food consumers: results from the NutriNet-Sante study**  
*Br J Nutr* 2015 ; 114(12) : 2064-73.

Berry EM, Demini S, Burlingame B et al.

**Food security and sustainability: can one exist without the other?**  
*Public Health Nutr* 2015 ; 18(13) : 2293-302.

Bocquet A, Turck D, Briand A et al.

**Are infant formulae named "taking over from breastfeeding" useful?**  
*Arch Pediatr* 2015 ; 22(12) : 1213-1216.

Bonnema AL, Altschwager D, Thomas W et al.

**The Effects of a Beef-Based Meal Compared to a Calorie Matched Bean-Based Meal on Appetite and Food Intake**  
*J Food Sci* 2015 ; 80(9) : 2088-2093.

Bourges E, Cara I, Denis S et al.

**Déglutition et dénutrition de la personne âgée: actions novatrices pluridisciplinaires à l'hôpital Charles Foix.**  
*Information Diététique* 2015 ; 3 : 35-44.

Bowatte G, Tham R, Allen KJ et al.

**Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis**  
*Acta Paediatr* 2015 ; 104(467):85-95.

Brandstedt J, Almquist M, Ulmert D et al.

**Vitamin D, PTH, and calcium and tumor aggressiveness in prostate cancer: a prospective nested case-control study**  
*Cancer Causes Control* 2015 ; doi:10.1007/s10552-015-0684-3.

Carriere C, Lorrain S, Langevin C et al.

**Impact d'une intervention sur l'offre alimentaire et sur les comportements alimentaires des adolescents (hors restauration scolaire)**  
*Arch Pediatr* 2015 ; 22(12) : 1223-1232.

Cheng P, Yu J, Huang W et al.

**Dietary intake of iron, zinc, copper, and risk of Parkinson's disease: a meta-analysis**  
*Neurosci* 2015 ; 36(12):2269-75

Crescenzo R, Bianco F, Mazzoli A et al.

**Fat Quality Influences the Obesogenic Effect of High Fat Diets**  
*Nutrients* 2015 ; 7(11) : 9475-91.

Cusson V, Payette H, Caron C et al.

**Relation entre la mastication et la qualité de l'alimentation des aînés de l'Étude longitudinale québécoise sur la nutrition et le vieillissement (NuAge)**  
*Can J Aging* 2015 ; 34(4):561-9.

De Oliveira Otto MC, Padhye NS, Bertoni AG et al.

**Everything in Moderation - Dietary Diversity and Quality, Central Obesity and Risk of Diabetes**  
*PLoS One* 2015 ; 10(10) : e0141341.

Dooley D, Patel A, Schmidt LA.

**Chocolate Milk in Schools**  
*Pediatrics* 2015 ; 136(6) : e1680.

Fardet A, Rock E, Bassama J et al.

**Current Food Classifications in Epidemiological Studies Do Not Enable Solid Nutritional Recommendations for Preventing Diet-Related Chronic Diseases: The Impact of Food Processing**  
*Adv Nutr* 2015 ; 6(6) : 629-638.

Fardet A, Rock E.

**Vers une approche plus holistique de la nutrition**  
*Cah Nutr Diét* 2015 ; doi:10.1016/j.cnd.2015.10.604.

Farsinejad-Marj M, Saneei P, Esmailzadeh A.

**Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis**  
*Osteoporos Int* 2015 ; doi:10.1007/s00198-015.3400-y.

Ferretti F.

**Unhealthy Behaviours: An International Comparison**  
*PLoS One* 2015 ; 10(10) : e0141834.

Finnes TE, Lofthus CM, Meyer HE et al.

**A combination of low serum concentrations of vitamins K and D is associated with increased risk of hip fractures in elderly Norwegians: a NOREPOS study**  
*Osteoporos Int* 2015 ; doi:10.1007/s00198-15-3435-0.

Gomes JM, Costa JA, Alfenas RC.

**Could the beneficial effects of dietary calcium on obesity and diabetes control be mediated by changes in intestinal microbiota and integrity?**  
*Br J Nutr* 2015 ; 114(11) : 1756-65.

Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S.

**The obesity of bone**  
*Ther Adv Endocrinol Metab* 2015 ; 6(6) : 273-286.

Green H.

**Should foods or nutrients be the focus of guidelines to promote healthful eating?**  
*Nutr Bull* 2015 ; 40(4) : 296-302.

Horta BL, de Mola CL, Victora CG.

**Breastfeeding and intelligence: systematic review and meta-analysis**  
*Acta Paediatr* 2015 ; 104(467):14-9.

Hutchison AT, Piscitelli D, Horowitz M et al.

**Acute load-dependent effects of oral whey protein on gastric emptying, gut hormone release, glycemia, appetite, and energy intake in healthy men**  
*Am J Clin Nutr* 2015 ; 102(6) : 1574-84.

Kesse-Guyot E, Assmann KE, Andreeva VA et al.

**Consumption of dairy products and cognitive functioning: Findings from the SU.VI.MAX 2 study**  
*J Nutr Health Aging* 2015 ; doi:10.1007/s12603-015-0590-X.

Kristensen NB, Madsen ML, Hansen TH et al.

**Intake of macro- and micronutrients in Danish vegans**  
*Nutr J* 2015 ; 14(1) : 115.

Lawrence M, Burlingame B, Caraher M et al.

**Public health nutrition and sustainability**  
*Public Health Nutr* 2015 ; 18(13) : 2287-92.

Lecerf JM, Jaruga A, Frisicale N et al.

**Une application pédagogique pour évaluer les apports hydriques.**  
*Prat Nutr* 2015 ; 44 : 39-45.

Manios Y, Moschonis G, Dekkers R et al.

**Vitamin B2, vitamin B12 and total homocysteine status in children and their associations with dietary intake of B-vitamins from different food groups: the Healthy Growth Study**  
*Eur J Nutr* 2015 ; doi:10.1007/s00894-015-1082-2.

Martinez RC, Bedani R, Saad SM.

**Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges**  
*Br J Nutr* 2015 ; 114(12) : 1993-2015.

Mignone LE, Wu T, Horowitz M et al.

**Whey protein: The "whey" forward for treatment of type 2 diabetes?**  
*World J Diabetes* 2015 ; 6(14) : 1274-84.

Mirzaei H, Raynes R, Longo VD.

**The conserved role of protein restriction in aging and disease**  
*Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016 ; 19(1):74-9.

Moore DR, Soeters PB.

**The Biological Value of Protein**  
*Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2015 ; 82 : 39-51.

Morilla-Herrera JC, Martín-Santos FJ, Caro-Bautista J et al.

**Effectiveness of food-based fortification in older people: a systematic review and meta-analysis**  
*J Nutr Health Aging* 2015 ; doi:10.1007/s12603-015-0591-2.

Morin MC.

**Prise en soin diététique de l'intolérant au lactose: quand et comment?**  
*Information Diététique* 2015 ; 3 : 20-30.

Morio B, Fardet A, Legrand P et al.

**Involvement of dietary saturated fats, from all sources or of dairy origin only, in insulin resistance and type 2 diabetes**  
*Nutr Rev* 2016 ; 74(1):33-47.

Parodi PW.

**Dietary guidelines for saturated fatty acids are not supported by the evidence**  
*Int Dairy J* 2016 ; 52 : 115-23.

Sandmann A, Amling M, Barvencik F et al.

**Economic evaluation of vitamin D and calcium food fortification for fracture prevention in Germany**  
*Public Health Nutr* 2015 ; doi:10.1017/s1368890015003171.