

la lettre de  
l'Institut Européen de Physionutrition

Compte Rendu des

13 & 14 mars 2004

Université René Descartes

Les 3e rencontres de physionutrition avaient cette année pour écrin la prestigieuse Université René Descartes - Paris VI, dans les murs de la faculté de pharmacie du Luxembourg.

Sous l'égide du Pr. Anne-Marie ROUSSEL trois thématiques principales avaient été choisies :

- nutrition et sensibilité à l'insuline
- nutrition et fonctions cognitives
- nutrition et sport.

De nombreux spécialistes internationaux ont fait un point sur chacun des sujets, à la lumière des dernières avancées scientifiques et travaux cliniques. Nous vous présentons dans ce résumé les points forts de ces troisièmes rencontres.

Il semble judicieux de redéfinir une approche du concept de physionutrition et de toutes les nouvelles voies qui s'ouvrent à nous.

Cette nouvelle discipline, qui englobe l'étude physiologique, clinique et biologique des déficiences et déséquilibres en macro et micronutriments, apparaît impliquée dans de vastes domaines de la médecine. En effet, l'étude des acides gras, des radicaux libres, des vitamines et oligo-éléments, ainsi que leur place dans la physiologie humaine, concerne des pathologies aussi préoccupantes que variées : les maladies cardiovasculaires & métaboliques, les troubles de la cognition, le cancer, les pathologies liées à l'obésité, les troubles du métabolisme, la médecine du sport, etc.

La Physionutrition paraît donc prendre aujourd'hui toute sa place, non pas en tant que thérapeutique curative à elle seule, mais plutôt comme creuset de multiples approches préventives, telle la nutriginétique, l'hormonothérapie anti-âge, ou la médecine prédictive, qui ouvrent des perspectives passionnantes, en rapport avec les préoccupations de nos contemporains en termes de bien-être et de prévention.

C'est dans cette perspective, que se sont inscrites ces rencontres internationales de haut niveau.

## Nutrition & sensibilité à l'insuline

### Acides Gras & diabète

Pr. Serge HALIMI

Chef de Service d'endocrinologie diabétologie Nutrition  
Président DESG France (Diabetes Education Study Group)  
CHU de Grenoble

Les interactions entre acides gras et diabète d'une part, syndrome métabolique d'autre part, constituent un sujet complexe, encore actuellement plutôt abordé sous l'angle quantitatif, plus que du point de vue qualitatif.

Sur le plan épidémiologique, il faut retenir que la prévalence du diabète de type II est plus élevée dans les pays en voie de développement que dans les pays occidentaux, posant le problème de l'augmentation des apports lipidiques dans la ration journalière, et de la sédentarisation des populations. A titre d'exemple, en France, la prévalence est de l'ordre de 3,5 %, représentant une population d'individus atteints d'environ 2,5 millions de personnes, contre 11 à 14 % dans des pays tels l'Inde ou le Mexique.

Longtemps méconnu, et considéré comme une pathologie mineure, le diabète de type II représente, on le sait aujourd'hui, un facteur de risque cardiovasculaire majeur, avec des données effrayantes :

- en Europe, 40 % des femmes admises en USI cardiologiques, et 25 à 30 % des hommes, sont porteurs de diabète de type II,
  - 1/3 des insuffisances rénales terminales sont imputables au diabète, dont 90 % au diabète de type II.
- Sur le plan physiopathologique, le diabète de type II correspond essentiellement à la coexistence de plusieurs phénomènes :
- insulino-résistance, avec un défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas lié à un dysfonctionnement des cellules  $\beta$ ,
  - excès de production de glucose par le foie,
  - défaut de capture du glucose par le muscle et les tissus insulino-dépendants.

Le syndrome métabolique, bien connu aujourd'hui, qui traduit une insulino-résistance, comprend notamment une répartition androïde des graisses, correspondant à la présence d'un tissu adipeux intra-abdominal plutôt que sous-cutané, qui perturbe, du fait de son drainage dans la veine porte, le métabolisme hépatique. Cette entité clinico-biologique apparaît corrélée, on le sait, à un fort risque coronarien ou cardiovasculaire, bien plus qu'un index de masse corporelle élevé. Et l'on sait que l'intolérance au glucose des obèses est prépondérante lors des répartitions androïdes des graisses.

Le syndrome d'insulino-résistance correspond donc à une hyperglycémie modérée, associée à une obésité plus ou moins exprimée, avec une forte prévalence de dyslipidémie à LDL denses, et d'HTA (50 à 80 % des situations). Parmi les mécanismes d'aggravation du diabète de type II, l'hyperglycémie en elle-même, est un facteur de blocage d'insulino-sécrétion, ainsi que d'insulino-résistance du muscle. En parallèle à cette glucotoxicité, on assiste également à une lipotoxicité notable, au niveau du foie et des organes cibles de l'insuline.

On sait que les diabétiques de type II présentent des taux d'acides gras libres à jeun plus élevés que la normale, témoins d'un degré de lipolyse important en phase nyctémérale, au niveau du tissu adipeux.

Cet excès d'acides gras va intervenir à plusieurs niveaux dans l'aggravation de la maladie diabétique :

- au niveau hépatique, activation de la néoglucogénèse avec augmentation de la sécrétion de glucose par le foie,

- au niveau pancréatique, activation par toxicité directe, de l'apoptose des cellules  $\beta$ ,
- au niveau musculaire, oxydation des acides gras, qui entre en compétition avec celle du glucose, entraînant une diminution de l'utilisation périphérique du glucose,
- au niveau musculaire encore, blocage direct de l'action de l'insuline, probablement par augmentation du contenu musculaire en AGL.

Il semble donc bien que ce soit, dans le syndrome métabolique, sur la consommation et le métabolisme des acides gras que doive se porter l'attention et les efforts de prise en charge thérapeutique et nutritionnelle. A ce titre, les classes thérapeutiques nouvellement mises au point pour le traitement du diabète de type II (glitazones) semblent intervenir favorablement en relançant la sécrétion de certains peptides, liés au métabolisme des AGL. Ainsi, l'adiponectine, de découverte récente, dont les taux sont inversement corrélés à ceux des acides gras libres sanguins, et qui s'avère insulino-sensibilisatrice dans son action sur le muscle et sur le tissu adipeux sous-cutané.

Cannelle & thé en tant qu'insulino-sensibilisateurs

Pr. Richard A. ANDERSON

Nutrient Requirements and Functions Laboratory, Beltsville Human

Nutrition Research Center, USDA, ARS, Beltsville

L'altération de la réponse insulinique, maintenant rebaptisée syndrome X, est au cœur de la problématique du diabète et des troubles du métabolisme des lipides depuis plus de 30 ans. De très nombreux produits naturels influent sur cette réponse cellulaire à l'insuline, et commencent à être redécouverts sous cet angle.

Parmi ceux-ci, le chrome, et plus récemment, le thé et la cannelle, méritent d'être évalués<sup>1</sup>, que ce soit en termes thérapeutiques, sous toute réserve,... mais surtout dans le cadre de la prévention des maladies du métabolisme.

La première étude<sup>2</sup>, effectuée dans le cadre du diabète de type II évaluait la supplémentation alimentaire par le Chrome : celle-ci permettait de ramener la charge glucidique post-prandiale (2 heures après ingestion de glucose) à un niveau significativement moindre que dans le groupe de diabétiques non supplémentés. Le résultat était encore plus significatif sur les niveaux de réponse à l'insuline, et ce, pour des doses de 1000  $\mu\text{g}$  de Chrome<sup>3</sup>. Plus impressionnant encore, on notait, après 4 mois de supplémentation par ces doses de Chrome<sup>3</sup>, une diminution significative de l'hémoglobine glyquée (HbA1C) de 8,5 % à 6,6 % après 4 mois de traitement, indépendamment d'aucune autre modification de l'alimentation, du traitement, ou du mode de vie.

Concernant le thé, il est intéressant d'observer in vitro le rôle potentialisateur de ce composé, dans son état « natif » (thés infusés classiques, noir ou vert)<sup>3</sup> sur l'impact cellulaire de l'insuline. Ce type de résultat, observé sur des adipocytes in vitro<sup>4</sup>, semble encore plus manifeste dans les études in vivo chez l'homme, quoiqu'il reste cependant très hasardeux d'extrapoler les résultats d'étude in vitro directement chez l'homme.

Dans un travail effectué chez des sujets volontaires, une consommation de 1,5 litre de thé quotidienne avait permis de faire chuter notablement les taux de glycémie moyenne au bout d'un mois, comparativement au placebo<sup>5</sup>.

Grâce à des méthodes de chromatographie HPLC haute performance, il a été possible d'isoler la fraction biochimiquement active des extraits de thé, à savoir l'Epicathéchine, et l'Epigallo-catéchine galla. Concernant la Cannelle, il semble que les résultats dans leur principe, soient superposables à ceux obtenus avec l'adjonction de thé à l'alimentation, quoique l'effet potentialisateur de ce composé semble

incroyablement plus important que celui du thé, permettant d'attendre des résultats tout à fait prometteurs chez l'homme.

Une étude récente, menée chez des diabétiques par l'auteur<sup>6</sup>, a permis de mettre en évidence pour la première fois chez l'homme, des résultats notables d'une supplémentation de cannelle à doses croissantes (1 g,

3 g, 6 g), et ce, sur plusieurs paramètres majeurs du risque cardiovasculaire :

- incorporation du glucose,
- taux de triglycérides,
- oxydation du LDL,
- taux de cholestérol total.

Trente hommes et trente femmes ayant été suivis, avec ou sans supplémentation par des doses croissantes de cannelle, avec des résultats significativement positifs sur les paramètres sus-cités, et ce, sans effet-dose apparent, puisque toutes les doses administrées permettaient d'obtenir des résultats similaires.

Pour l'heure, le principe actif de la cannelle n'a pas été identifié de façon formelle, mais le mécanisme d'action, commun à ces trois composés (cannelle, thé, chrome) semble reposer sur l'augmentation de la phosphorylation du récepteur à l'insuline sur les cellules périphériques, permettant d'augmenter l'affinité de ce récepteur pour son substrat. Ceci a pu être démontré *in vitro*.

En pratique, la dose utile, pour ce qu'on a pu étudier, semble se situer aux environs d'une demi-cuillère à thé par jour en ce qui concerne la cannelle, et de l'ordre de 400 µg par jour en ce qui concerne le chrome, ou de 3 bols de thé par jour, soit des doses usuelles en alimentation humaine.

Cf abstract fourni dans le dossier – Anderson & Al.

(1) Shapiro & Gong, J. Am. Pharm. Ass., 42 : 217 sq. , 2002. - (2) Anderson & Al., Diabetes, 46 : 1786 sq., 1997.- (3) Ghost & al., J. Nutr. Biochem.- (4) Wu & Al, J. Agric.Food Chem, 52 (2004)- (5) Hosoda & al Diabetes Care, 26 : 1714 (2003) - (6) Anderson & al, Diabetes Care, 26 : 3215-18, Déc. 2003.

Fibres alimentaires et tolérance au glucose

Pr. Daniel LEMONNIER

GRPH-N, CHU de Rouen.

Ex-Directeur de recherche de l'INSERM de la faculté de médecine Xavier BICHAT

Le niveau de consommation de fibres des alimentations traditionnelles expliquait pour partie les prévalences particulièrement basses de maladie diabétique dans les populations d'Afrique et d'Asie. Cette tendance va s'inversant, avec l'occidentalisation des modes de vie, et les pays en voie de développement ont aujourd'hui parmi les plus hautes prévalences mondiales en diabète de type II.

Pendant plusieurs décennies, la médecine a considéré les fibres alimentaires comme un ballast sans grand intérêt métabolique, notion totalement remise en cause aujourd'hui du fait des connaissances plus récentes, et de la progression et de la fiabilisation des méthodes de dosage.

On distingue aujourd'hui deux grands groupes de fibres, plus ou moins liées à de nombreux autres micronutriments :

- Les fibres solubles d'une part, surtout représentées dans l'alimentation humaine, par la pectine, indigestibles, mais fermentescibles,
- les fibres insolubles, telles la lignine et la cellulose, non dégradées par le tube digestif.

De nombreuses études ont démontré l'effet satiétogène de la pectine du fruit, avec une sensation de faim diminuée avec la consommation de fruits entiers, comparativement à celle du jus des fruits. Il est par ailleurs mis en évidence un effet régulateur de la glycémie et de l'insulinémie par l'augmentation des

apports en fibres solubles dans l'alimentation humaine, que ce soit chez le sujet sain, mais aussi chez le diabétique de type II. Cet effet semble surtout lié au ralentissement du transport intestinal des sucres, qui va se traduire par un signal iléal moindre, transmis au pancréas par le biais des incrétines, qui sont sécrétées par la paroi de l'intestin lors des apports en glucides.

Devant l'importance du phénomène, plusieurs études prospectives d'intervention alimentaire ont été lancées à travers les pays industrialisés, dont les plus significatives dans les pays d'Europe du Nord et aux USA.

La plus importante<sup>1</sup>, réalisée aux Etats-Unis, s'est intéressée à une population de 66173 infirmières, suivies pendant 6 ans, avec recueil de données sur les habitudes alimentaires, corrélées à la survenue de diabète de type II. Les résultats apportent la preuve que 30 % des diabètes avaient été évités chez les sujets qui, spontanément, consommaient le plus de fibres. A noter, le fait que les « grosses consommations » de fibres chez ces infirmières américaines, étaient en moyenne de 5 g/jour, contre 20 à 80 g/jour dans certaines alimentations traditionnelles...

Plus démonstrative encore, une grande méta analyse américaine, effectuée sur plus de 160.000 sujets suivis par enquêtes alimentaires de façon prospective, a pu montrer que le risque de survenue de diabète de type II était en moyenne de 21 à 27 % plus bas au bout de 10 ans, chez les sujets spontanément consommateurs des plus grandes quantités de fibres, par rapport à la moyenne de la population générale, et ce, tous autres facteurs de risques ajustés. Ces résultats sont majorés dans le cadre des alimentations riches en fibres de céréales.

Il est donc démontré que les fibres alimentaires, et tout particulièrement les fibres solubles, interviennent de façon majeure dans l'index glycémique, probablement par le biais du ralentissement et de l'étalement dans le temps de l'absorption intestinale des glucides. Il semble également que les fibres de céréales doivent être consommées entières pour obtenir ce plein bénéfice métabolique.

1 Salmeron & Al., Diabetes Care, 1997.

Nutrition & fonctions cognitives

Acides gras oméga 3 et neurologie

Pr. Jean-Marie BOURRE

Membre de l'Académie de Médecine,

Directeur de recherches INSERM

Spécialiste en nutrition

Le cerveau fait partie des organes les plus gras de notre organisme, juste après le tissu adipeux. Ce dernier, par contre, a pour fonction essentielle la mise en réserve d'énergie, tandis que les lipides cérébraux ont pour objectif la constitution de membranes biologiques au niveau neuronal. Les oligodendrocytes, en particulier, cellules constituant de la substance blanche, produisent la myéline, qui est constituée pour 75 % de son poids sec par des lipides, et représente une proportion importante du tissu cérébral.

Parmi les composés lipidiques essentiels dans la constitution des membranes biologiques, les acides gras poly-insaturés [acide alpha-linoléique (oméga 3) et linoléique (oméga 6)] tiennent une place de premier rang. Il est aujourd'hui établi que, pour ce qui concerne les apports alimentaires, le rapport optimal entre ces deux composés se devrait être de 5 : l'alimentation occidentale actuelle propose des rapports oméga 6/oméga 3 pouvant aller de 15 (au mieux) à 50. Un effort considérable en termes alimentaires doit donc être entrepris, mais en tenant compte d'une précision essentielle : il s'agit en fait de rééquilibrer les rations alimentaires en acides gras oméga 3, et non de diminuer les apports en oméga 6, qui entrent aussi de façon essentielle dans la composition des membranes biologiques.

In vitro, seule l'adjonction d'acides gras poly-insaturés, oméga 6, mais surtout oméga 3, permet de susciter la croissance, la différenciation, la multiplication, la migration des cellules neuronales, ainsi que la sécrétion par ces dernières de neuromédiateurs. Cette constatation a permis, dans les années 1980, de mettre les chercheurs sur la piste de l'intérêt des acides gras oméga 3 pour la structure et la fonction cérébrales, et de leur rôle potentiel dans l'intelligence humaine. Ceci a été depuis largement démontré.

Les expérimentations animales de supplémentation ont été nombreuses et variées. Au niveau sensoriel, l'œil représente un organe particulièrement sensible, puisque la rétine est considérée comme la structure la plus riche en acides gras oméga 3 (22 % du poids sec de la rétine, 65 % des membranes des photorécepteurs). L'équipe de JM Bourre & coll<sup>1</sup>. en 1989, a ainsi démontré que la réponse nerveuse des cellules rétinienne était éminemment dépendante des apports en acides gras oméga 3, puisqu'il faut apporter 5 à 10 fois plus de stimulation lumineuse à des animaux carencés en oméga 3 pour obtenir la même réponse à l'électro-rétinogramme que chez des animaux non carencés. La carence se traduit donc par une déficience du potentiel visuel.

De la même façon, il a pu être démontré que le déficit en oméga-3 accélérât la perte d'audition au cours du vieillissement ; il est en effet aujourd'hui prouvé que cette perte d'audition lors de la sénescence provient pour 90 % de la réduction d'efficacité des neurones des structures cérébrales des aires auditives, et pour 10 % seulement de l'altération de l'organe sensoriel lui-même.

Sur le plan comportemental, il existe aujourd'hui de nombreuses preuves expérimentales au crédit de l'importance de la nutrition en acides gras essentiels, dans l'élaboration du niveau de compréhension et de réactivité, que ce soit chez l'animal ou chez les nourrissons<sup>2</sup>. Il est démontré que la supplémentation en oméga 3 de la mère pendant la grossesse se traduit par une augmentation significative du QI de l'enfant à naître<sup>3</sup>, tandis que des apports équilibrés pendant la prime enfance ont une incidence sur le potentiel visuel et le QI à l'âge d'un an<sup>4</sup>.

Un lait adapté doit donc apporter au nourrisson d'une part, les acides gras précurseurs en bonne proportion (oméga 3/oméga 6 = 5) et les composés à longues chaînes (DHA/EPA = 1 à 2).

Enfin, dans le domaine, très actuel, de la psychiatrie et des démences, plusieurs pistes sont actuellement en cours d'exploration : rôle des acides gras essentiels, et en particulier oméga 3, dans la survenue des syndromes dépressifs, des troubles de l'humeur ou comportementaux, ou encore dans l'altération des fonctions cognitives... autant de pistes, de présomptions, mais sans encore de certitude en termes de thérapeutique ou de prévention applicables à l'échelle humaine.

A retenir cependant, les résultats de l'étude PAQUID, réalisée en Aquitaine, et qui apporte la preuve que des apports corrects en acides gras oméga 3 dans une population hétérogène, permet de diminuer le risque de démence d'un tiers, tous autres facteurs corrigés (niveau socio-culturel, etc...)<sup>5</sup>.

(1) Carrié & Coll., 2000, 2001. - (2) Vogt & coll., 2002 - (3) Helland & coll, 2003 - (4) Carlsson & coll., 1994 - (5) Dartigues & coll., INSERM U593.

Stress oxydatif et fonctions cognitives au cours du vieillissement

Claudine BERR

Directeur de recherche INSERM

INSERM E361, Pathologies du système nerveux : Recherche épidémiologique et clinique. Hôpital La Colombière, Montpellier

Les courbes épidémiologiques récentes montrent une augmentation exponentielle de l'incidence des démences en fonction de l'âge<sup>1</sup>, avec pour plus de 70 % des cas, les démences de type dégénératif

(Alzheimer surtout), et les démences vasculaires essentiellement dans les autres cas. Du fait de l'inversion actuelle de la pyramide des âges dans les pays industrialisés, il existe un enjeu véritable à pouvoir trouver des moyens d'intervention sur la progression de ces pathologies dans les années à venir.

Aux Etats-Unis, les projections faites en termes épidémiologiques quant à l'évolution de l'incidence des démences de type Alzheimer, avec ou sans intervention préventive, sont impressionnantes<sup>2</sup> (tableau ci-dessous).

Nombre de cas de démences	Projections en 2007	Projections en 2027	Projections en 2047
Sans intervention	2,5 millions	4,9 millions	8,5 millions
Diminution d'incidence de 5 % par an (âge de début retardé de 6 mois)	2,4 millions	4,6 millions	8 millions
Diminution d'incidence de 5 % par an (âge de début retardé de 6 mois)	1,7 millions	2,5 millions	4 millions

Il semble donc important de s'intéresser aux états d'altération cognitive avant la survenue de l'état démentiel<sup>3</sup>. Pour mémoire en effet, en France, 5 % des sujets de plus de 60 ans sont atteints d'une démence, quel que soit le stade d'évolution de la maladie.

Les facteurs de risque principaux du vieillissement cognitif ou de démence comportent en premier rang l'âge, puis le sexe féminin (et ce, surtout après 75 ans), le niveau socio-culturel, les facteurs génétiques, et en particulier, l'allèle E4 de l'apo-lipoprotéine E, puis les facteurs de risque vasculaires et certains facteurs environnementaux, potentiellement modifiables, comme l'alimentation, et les apports en vitamines et micro-nutriments anti-oxydants.

En termes de stress oxydatif, tout repose sur l'équilibre entre production de radicaux libres et mécanismes de défense endogènes (systèmes enzymatiques), ou exogènes (apports vitaminiques et micro-minéraux). Les radicaux libres pourraient en effet être la cause principale des lésions, anomalies et déséquilibres cellulaires responsables du vieillissement et de l'altération des grandes fonctions de l'organisme. Dans ce cadre, plusieurs organes peuvent être affectés, dont la rétine, avec la survenue de DMLA ou de cataractes, le poumon, ou le système nerveux central (Maladie d'Alzheimer, mais aussi états Parkinsoniens ou SLA). De nombreux travaux récents, anatomopathologiques et physiopathologiques, se portent aujourd'hui à l'appui de cette théorie déjà ancienne. Sur les populations humaines, de grandes études longitudinales sont encore en cours :

- EVA (Etude du Vieillissement Artériel) s'est attachée à identifier les déterminants du vieillissement cognitif, vasculaire et cérébral dans la population générale. Sur un suivi longitudinal, 1389 volontaires âgés de 60 à 70 ans ont été évalués sur de nombreux paramètres, neuro-psychologiques, vasculaires et biologiques. Les corrélations obtenues, entre performances au MMSE et dosages biologiques, effectuées dans ce travail montrent qu'un risque de bas niveau cognitif ou de survenue d'une perte cognitive est supérieur chez les sujets présentant les taux sanguins les plus bas en caroténoïdes et en Sélénium

plasmatique, et les plus fortes activités enzymatiques anti-oxydantes (Super Oxyde Dismutase, Glutathion Peroxydase) (Risque Relatif de 1,6 à 5,7).

- PAQUID, menée par l'INSERM U593 du Pr. Lartigues,
- Honolulu & Asiatic project,
- Nurse's health study,

...Entre autres, qui vont dans le sens de l'intérêt d'un bas niveau d'oxydation dans la prévention des altérations cognitives.

A l'heure actuelle, donc, le rôle protecteur des anti-oxydants semble être établi, quoiqu'un nombre insuffisant de résultats cohérents disponibles ne permette d'affirmer la place de la supplémentation dans une quelconque approche préventive à grande échelle, qu'il s'agisse de la vitamine E, des  $\beta$ -caroténoïdes ou du Sélénium.

(1) Fratiglioni & coll., Neurology, 54 – 11, 2000. - (2) Brookmeyer & coll., Am. J. Publ. Health, 1998 – 88 : 1337-42 - (3) Burns & Zaudig, Lancet, 2002

Facteurs nutritionnels dans la maladie d'Alzheimer

Sylvie LAUQUE

Diététicienne

Service de médecine interne de gériatrie clinique de l'Hôpital PURPAN

Différentes hypothèses nutritionnelles ont été évoquées quant à leur implication potentielle dans la survenue, ou a contrario, dans la possible prévention des troubles cognitifs liés à la sénescence, qu'il s'agisse des troubles cognitifs modérés (« MCI = mild cognitif impairment ») ou des démences avérées.

Parmi les facteurs de risque potentiels, une mention particulière doit être apportée à l'homocystéinémie, en tant que facteur de risque fort et indépendant. Seshadri & coll.1, dans une étude portant sur 1100 personnes âgées suivies sur une durée de 18 ans, ont démontré que les sujets développant une démence de type Alzheimer

(111 personnes en fin d'étude) présentaient une homocystéinémie significativement supérieure aux sujets indemnes. Dans ce travail, des taux sanguins supérieurs à 14  $\mu$ mol/l pouvaient dans ce travail doubler le risque de développer des troubles cognitifs graves.

Sur un autre plan, il apparaît que le niveau d'apport calorique du sujet âgé puisse influencer de façon significative sur le risque de développer une démence de type Alzheimer. Luchsinger & coll.2 se sont intéressés aux apports énergétiques d'une telle cohorte : 980 sujets âgés (75,3 ans en moyenne), ont été suivis pendant 4 ans, du point de vue du niveau d'apports caloriques quotidiens, évalué par questionnaire au moment de l'inclusion. Au bout de 4 ans, 242 cas de démence de type Alzheimer étaient survenus, et significativement plus fréquemment chez les sujets présentant des apports caloriques plus élevés lors de l'inclusion. Dans le même registre, il a été prouvé<sup>3</sup> qu'une augmentation d'IMC de 1 faisait encourir chez la femme un risque supplémentaire de développer une démence de type Alzheimer de + 36 %.

Concernant la consommation d'alcool, de nombreuses études prospectives ont été effectuées. La fameuse étude Bordelaise (PAQUID)<sup>4</sup> avec environ 4000 sujets d'âge supérieur à 65 ans, a démontré que l'incidence de démence de type Alzheimer était diminuée de façon significative chez les buveurs modérés (250 ml à 500 ml de vin par jour). Ces résultats ont été retrouvés dans d'autres travaux, en particulier la Rotterdam Study<sup>5</sup> et la Copenhagen City heart Study<sup>6</sup>, concluant qu'une consommation modérée de vin pouvait être considérée comme un facteur protecteur indépendant envers la maladie d'Alzheimer.

L'influence de la consommation d'acides gras poly-insaturés contenus dans les poissons gras (oméga 3) sur le développement de démences de type Alzheimer est maintenant bien connue. Plusieurs travaux d'envergure ont été entrepris en ce domaine, démontrant :

- la corrélation positive entre consommation de poissons gras et performances cognitives à la maturité<sup>7</sup>,
- la corrélation positive entre consommation d'acides gras oméga 3 et risque de survenue de maladie d'Alzheimer<sup>8</sup>,
- l'influence du niveau de consommation en graisses sur le risque de développer une démence de type Alzheimer<sup>9</sup>.

Pour finir, une place particulière doit être réservée à l'influence des apports en anti-oxydants (vitamine C, vitamine E,  $\beta$ -carotène...) dans la survenue des démences. Le rôle du stress oxydatif dans les MCI &/ou la maladie d'Alzheimer a souvent été évoqué, avec à l'appui, un certain nombre de preuves biologiques. La présence d'isoprastane, marqueur spécifique du stress oxydatif des lipides cérébraux, dans les liquides physiologiques (LCR, sang, urines) des patients porteurs de démences, a bien été retrouvée<sup>10</sup>. Ce dosage pourrait peut-être à l'avenir constituer un marqueur de risque d'évolution démentielle chez des sujets présentant des troubles cognitifs légers.

Sur un plan global, les études de cohorte visant à corrélérer niveau d'apport en anti-oxydants et risque de maladie d'Alzheimer sont encourageantes<sup>11</sup>, quoiqu'aucun résultat définitif n'ait pour l'instant pu être établi quant à l'intérêt d'une supplémentation<sup>12</sup> systématique des populations en prévention du développement de ces maladies.

(1) Seshadri & coll., NEJM, 2002 : 346 (476-83) - (2) Luchsinger & coll., Arch. Neurol., 2002 : 59 (8) : 1258-63. - (3) Gustafson & coll., Arch. Int. Med., 2003 ; 163 : 1524-28. - (4) Orgozozo JM, Rev. Neurol. (Paris), 1997, 153 (3) : 185-92. - (5) Ruitenberg A., LANCET, 2002, 26 – 359 (9303) : 281-6. - (6) Truelsen T., Neurology, 2002, 59 (9) : 1313-19 - (7) Kalminj, Neurology, 2004 : 27 (62), 275-80 - (8) Morris MC, Arch. Neurol. 2003 (60) : 940-46 - (9) Kalminj & al, Ann. Neurol., 1997 ; 42 (7) : 76-82. - (10) Pratico D., Arch. Neurol., 2002 ; 59 (6) : 972-76. - (11) Engelheart, JAMA 2002, 28 (7), 3223-29. // Morris MC, Arch. Neurol. 2002, op. cit. // heler C., Eur. J. Clin. Nutr., 2003, 57 (12) : 1555-61. - (12) Grodstein F., Am. J. Clin. Nutr., 2003 : 77, 975-84.

Homocystéinémie, vitamines B et vieillissement

Pr. Yves GUIGOZ

PhD Applied Science & Quality Assurance,

Nestlé Product Technology Centre Konolfingen, Suisse

Les vitamines B6, B12 et l'acide folique sont impliqués dans le métabolisme de l'homocystéine, qui est décrit depuis quelques années comme un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire, et depuis peu, comme un facteur de risque potentiel des dégénérescences cognitives. Il s'agit de coenzymes importantes dans diverses fonctions métaboliques. La mesure du statut nutritionnel en vitamines du groupe B est assez difficile, l'homocystéinémie en étant actuellement certainement le meilleur reflet.

Lors du vieillissement, les besoins nutritionnels en vitamine B6 semblent augmentés (0,2 à 0,3 mg/jour), et l'on sait que, du fait de l'atrophie villositaire au niveau gastrique, l'absorption des folates et de la vitamine B12 est en involution. Ces subcarences en vitamines B6 et B12 semblent être une des causes de l'augmentation des taux d'homocystéine circulante avec l'âge : on considère qu'environ 10 % des sujets de 60 à 74 ans, et 20% des sujets de plus de 75 ans présentent en Europe des carences en vitamine B12. Aussi, les recommandations (ANC) évoluent-ils avec l'âge de la population. Aux Etats-Unis, une supplémentation en vitamine B12 est donc recommandée.

L'acide folique intervient pour sa part dans le métabolisme carboné, au niveau du cycle des folates, ce dernier participant également à la production d'homocystéine. Les recommandations (ANC) sont identiques quel que soit l'âge, et les pays considérés, à raison de 400 µg/jour.

L'hyper homocystéinémie, en tant qu'agent pro-oxydant, est un facteur aggravant du stress oxydatif endothélial, et l'on décrit une corrélation directe entre taux d'homocystéine circulante et incidence d'accidents cardiovasculaires, en particulier d'origine coronarienne. Deux méta analyses importantes se sont attardées sur ce sujet, démontrant le lien direct, pro-causal, entre les deux phénomènes<sup>1-2</sup>. Il semblerait, d'après les grands résultats collectés dans ces travaux, qu'une diminution des taux sériques de 3 µmol/l d'homocystéinémie puisse être atteinte moyennant un apport d'acide folique de 0,8 mg d'acide folique, réduisant d'un quart le taux d'AVC et de thromboses veineuses profondes. Aussi, aux Etats-Unis, une supplémentation nutritionnelle systématique (intégration aux farines alimentaires) est-elle envisagée<sup>3</sup>.

Chez des patients ayant subi une angioplastie, une supplémentation systématique (10 mg de vitamine B6, 400 µg de vit. B12 et 1 mg d'acide folique), permettait de prévenir de façon significative le taux de resténoses, indépendamment de tous les autres facteurs de risque<sup>4</sup>.

Au niveau cérébral, le métabolisme de l'homocystéine produit un dérivé : l'acide homocystéinémique, qui s'avère neurotoxique. Une étude californienne<sup>5</sup> s'est attachée à évaluer les relations entre homocystéinémie et maladies d'Alzheimer. Il apparaît qu'un taux élevé d'homocystéinémie est corrélé au déclin cognitif. Aucun travail, par contre, n'a pour l'instant pu mettre en évidence l'intérêt d'une supplémentation en vitamine B6 ou vitamine B12 dans la prévention des troubles cognitifs. Par contre, des résultats préliminaires concernant la supplémentation en acide folique suggèrent un bénéfice possible, mais requérant la mise en place d'autres essais de grande envergure.

(1) Wald D.S. & al., BMJ, 2002 (325-1202). - (2) Homocystein studies collab., JAMA, 2002.

(3) Anderson J.L. & al., Am. J. Med., 2004, 116 (158-164) - (4) Shnyder G. & al., JAMA 2002, 288 sq. -

(5) Etude « SALSA », Miller JW, Nutrition, 2000, 16 (675-77).

## Nutrition & Sport

### Micronutriments et besoins spécifiques du sportif

Pr. Irène MARGARITIS

Spécialiste en biologie de l'exercice

Université de Nice Sophia-Antipolis.

La micronutrition du sportif est une discipline encore plus récente et souvent méconnue que les aspects macro-nutritionnels. En effet, alors que souvent les besoins spécifiques en macronutriments sont anticipés, il est bien plus difficile d'adapter les apports en micro-nutriments dans le cadre de l'exercice physique, d'autant que les pertes varient en fonction de l'intensité de l'activité pratiquée et de l'âge du sujet. Or les adaptations physiologiques à l'effort ne peuvent survenir que si les fonctions biologiques ne sont pas altérées par un statut nutritionnel insuffisant.

Parmi les paramètres à considérer, la production d'Espèces Oxygénées Réactives (EOR) est certainement l'une des situations les plus délétères du métabolisme, et qui participe au processus inflammatoire et à l'apparition de lésions biologiques. Elle est contrée dans l'organisme par plusieurs systèmes régulateurs, enzymatiques (Glutathion peroxydases, superoxydes dismutases, catalase) et chimiques (glutathion, vitamines E et C, β carotène), catalysés par des métaux de transition, tels Cuivre, Sélénium, Zinc, Manganèse.

On sait que le renforcement du potentiel anti-oxydant à l'exercice réduit le risque de lésion cellulaire durable, aussi, des anti-oxydants exogènes doivent-ils être apportés par l'alimentation. Or, la densité nutritionnelle des rations caloriques ingérées est-elle souvent insuffisante en ce qui concerne les éléments-traces et les anti-oxydants.

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) ont été rectifiés depuis 2001 pour la population sportive française, tenant compte d'apports recommandés supérieurs en vitamines et éléments-traces, lorsque la dépense énergétique quotidienne s'avère supérieure à 1800 Kcal chez la femme, et 2200 chez l'homme. Il semble toutefois que les populations à risque de carence se retrouvent moins souvent chez les sportifs de haut niveau, plus correctement évalués.

Le bénéfice d'apports exogènes systématiques n'a par contre pas été démontré, et aucune supplémentation ne doit être proposée sans un bilan nutritionnel et biologique initial, puisque trop d'incertitudes subsistent encore sur les effets à long terme de fortes doses de suppléments.

Il apparaît de surcroît qu'un entraînement physique mal conduit soit un facteur aggravant des troubles liés aux déficits alimentaires. Au total donc, la prise en charge du sportif doit s'établir à la fois sur l'établissement d'un programme d'entraînement spécifique adapté, et sur la mise en place d'une alimentation équilibrée et diversifiée.

### Erreurs alimentaires du sportif

Dr. Jean-Claude CHATARD

Service d'Exploration Fonctionnelle Cardio-Respiratoire et de Médecine du Sport  
CHU de Saint-Etienne, 42 055 St-Etienne cedex 02

Un régime alimentaire idéal chez l'être humain est considéré comme devant apporter quotidiennement 55 à 60 % de glucides, 10 à 15 % de protéines, et 30 à 35 % de lipides ; contrairement à celle que l'on observe chez le sédentaire, l'alimentation du sportif se caractérise par une augmentation globale des apports, et surtout des glucides, de + 5 à 10 %, en rapport avec l'élévation de la demande énergétique. En Occident, trop d'erreurs alimentaires sont hélas aujourd'hui décrites, notamment chez les sportifs vivant en institutions :

- Apports protéiques : ils dépassent souvent les 1 à 2 g d'apport par Kg de poids corporel qui sont généralement conseillés,
- Rapport lipides poly-insaturés / lipides saturés : généralement divisé par 3, sans retentissement cardiovasculaire notable, probablement du fait de l'intensité de l'activité physique,
- Apports en minéraux le plus souvent augmentés, en rapport avec l'élévation de la ration calorique globale, et par contre,
- Apports en vitamines et anti-oxydants assez souvent insuffisants,
- Apports en vitamine D souvent bas, compensés par une augmentation de la sécrétion endogène, du fait d'une fréquente surexposition à l'ensoleillement,
- Apports en Calcium discutables, mais sans retentissement évident sur la densité minérale osseuse (là encore, compensation probable par l'effet favorable de l'exercice).

Mais de nombreuses études ayant établi ces observations méritent être considérées avec prudence (rôle des méthodes de cuisson et de conservation des aliments, paramètres de mesure du statut nutritionnel des individus, voire, imprécisions des enquêtes alimentaires réalisées... Aussi la pratique de suppléments systématiques, en particulier chez les sujets se disant « fatigués », devrait-elle être proscrite, cette attitude devant être évaluée au « coup par coup », et réservée aux sujets s'étant avérés déficitaires.

La sidéropénie, ou pseudo-anémie du sportif, souvent décrite, pose des problèmes bien spécifiques. Problème de définition notamment, cette notion ayant été proposée chez des sujets ayant un hémocrite bas, et des réserves en fer abaissées, malgré des taux d'hémoglobine normale. Mais la simple mesure des

constantes cellulaires du sang ne tient pas compte de l'hémodilution, systématique chez les sportifs. Aussi doit-on considérer que la baisse isolée de la ferritine ne constitue pas à proprement parler d'une « anémie » ni même d'une carence martiale, mais d'une situation à risque si les apports alimentaires ne sont pas renforcés. Seules, les situations de règles abondantes chez la femme (au delà de 5 jours) sont-elles susceptibles d'entraîner des déficits en fer.

La correction s'effectuera en un premier temps par des apports renforcés en fer héminique (viande rouge, foie, rognons), plus facilement absorbé par la barrière intestinale.

De façon plus générale, la majorité des erreurs sont liées à la composition des menus :

- Absence de fruits ou de légumes,
- Apports de graisses saturées excédentaires,
- Grignotages sucrés entre les repas,
- Quantités proposées identiques, malgré les différentes phases d'entraînement.

Enfin la gestion des apports glucidiques avant, et après un effort sportif (entraînement ou compétition), en agissant sur l'insulinémie et sur les stocks de glycogène, permet d'améliorer, ou au contraire de perturber la performance.

En conclusion, chez le sportif, la ration journalière en macro- et micronutriments doit augmenter proportionnellement à l'activité physique, mais l'intérêt d'une supplémentation est loin d'être démontré, sauf en cas d'asthénies, qui doivent alors être explorées, ou de carences avérées.

Glucides chez le sportif

Dr. Paul PILLARDEAU

Directeur du département de médecine du sport

Vice-Doyen de la faculté de Bobigny

L'utilisation des hydrates de carbone dans l'organisme varie de façon importante selon que celui-ci est au repos, en exercice, ou en phase de récupération. Ces données devraient être parfaitement maîtrisées des équipes d'encadrement des sportifs, que ce soit dans le but d'optimiser la performance, ou de prévenir les accidents.

Dans le muscle :

- à l'état de repos, ou d'activité modérée (activité quotidienne), l'ATP cellulaire est fixe sur les protéines contractiles, sous forme d'ADPe, qui correspond à une forme pré-hydrolytique.
- La première contraction musculaire est induite par la stimulation de la plaque neurale, qui provoque une libération du calcium intra-cytoplasmique, et une inversion du rapport Ca/Mg, provoquant l'hydrolyse de l'ADPe. L'élévation du Calcium intra-cytoplasmique, et la diminution locale du taux d'ATP aura un effet triple : glycogénolyse, inhibition de la glycogénogenèse, et glycolyse.
- Pendant l'exercice, l'accélération de la glycolyse tend à abaisser le pH local par production d'acide pyruvique, qui va se transformer en acide lactique et quitter la cellule, afin de lutter contre l'acidose locale.
- En fin d'exercice, par contre, le stock glycogénique des cellules musculaires a diminué de façon importante, aussi l'objectif sera-t-il de reconstituer ces réserves. D'un point de vue métabolique, deux paramètres seront ici nécessaires : glucose d'une part, mais insuline d'autre part, en tant que facilitatrice de la pénétration musculaire de ce glucose : équation rendue possible par l'ingestion de saccharose, à index glycémique (et donc insulinique) élevé.

En périphérie :

- Lors de l'intensification de l'exercice, les médullo-surrénales libèrent des catécholamines dans le plasma, qui auront un rôle important dans le métabolisme, aux niveaux hépatique, pancréatique, adipocytaire et musculaire.
- Au niveau hépatique, cette élévation des catécholamines circulantes, alliées à une baisse de l'insuline, vont stimuler les voies génératrices de glucose, néoglucogénèse et glycogénolyse. L'acide lactique en provenance des cellules musculaires est pour sa part recyclé en glucose, qui est remis en circulation. Ce glucose circulant sera capté de façon privilégiée par les cellules en activité, du fait, dans ces cellules musculaires, d'une baisse de la perméabilité au glucose, permettant ces entrées sans besoin d'insuline.
- En fin d'exercice, par contre, le métabolisme hépatique, dont les réserves en glycogène sont épuisées, réagira favorablement à l'ingestion de saccharose, puisque l'hyperinsulinisme, provoqué par cet apport de sucres à index glycémique élevé, va stimuler la glycogénogenèse hépatique, avec inhibition de ses voies contraires (glycogénolyse, néoglucogénèse).

Dans les deux organes, muscle et foie, la reconstitution du stock en glycogène sera rapide, et largement supérieure au stock initial.

Au total, il faut retenir qu'un apport en glucides est non recommandé, voire interdit, dans les 3 heures précédant une compétition (« règle des 3 heures ») car les aliments glucidiques (pommes de terre, pain, sucres rapides), ont pour effet d'être insulino-gènes, et altèrent la performance à suivre. Par contre, une consommation de saccharose immédiatement après l'exercice, est fortement préconisée, afin de permettre la reconstitution des réserves en glycogène de l'organisme (particulièrement important lors des épreuves à étapes).