

La lettre de l'Institut Européen de Physionutrition

Quelques jours avant le dernier congrès de l'IEP, les 17^{èmes} journées DIETECOM rassemblaient plus de 300 participants à l'Ecole de Médecine.

Ce rendez-vous maintenant traditionnel de la nutrition Française a permis de faire un tour d'horizon éclectique de la recherche actuelle, mettant en lumière combien la nutrition s'avère aujourd'hui au carrefour de toutes les spécialités médicales : cardiologie, endocrinologie, pédiatrie, mais aussi gynéco-obstétrique, ophtalmologie, neuropsychiatrie ou dentisterie étaient concernées par les interventions présentées lors de ces journées. Trois interventions, parmi les plus marquantes, nous ont paru devoir figurer au sommaire de la lettre de l'IEP de ce mois.

Conséquences physiologiques des régimes riches en protéines : La confiance restaurée.

Pr. Daniel TOME

Unité INRA 914 Physiologie du comportement alimentaire
Paris

La question du niveau des apports en protéines dans les régimes alimentaires et les conséquences à moyen terme de l'enrichissement des rations en protéines demeure encore actuellement sujet de controverse. Peu de travaux ont encore actuellement suffisamment de recul pour trancher définitivement entre intérêts et effets délétères des régimes riches, ou très riches, en protéines sur le long terme. Des données récentes suggèrent cependant qu'il y aurait en fait un effet bénéfique de rations importantes en protéines, en particulier sur la régulation de la glycémie et de l'insulinémie, ainsi que sur l'homéostasie énergétique.

Classiquement, les besoins en protéines des êtres vivants sont évalués en fonction de leur bilan azoté, soit chez l'humain adulte, une ration quotidienne d'environ 0,8 g / kg de poids corporel. Or, sur un plan comportemental, on note que, lorsque cela est possible, l'être vivant tend à consommer spontanément plus de protéines que la ration définie par le bilan azoté : ainsi, actuellement, les apports moyens en France sont de l'ordre de 1,3 à 1,6 g / kg de poids et par jour.

Par ailleurs, de nos jours, de nombreux régimes enrichis en protéines tendent à se développer, avec plusieurs tendances : riches en protéines et hypocaloriques, ou normo énergétiques, riches en protéines et pauvres en glucides (régime Atkins aux Etats-Unis).

Sur le plan de la synthèse protéique corporelle, l'effet de l'augmentation des rations de protéines s'avère limité chez le sujet à fonction rénale normale. Divers travaux ont évalué l'influence d'une telle augmentation (au-delà de 1 g / kg de poids corporel) sur le renouvellement protéique et sur la synthèse de la masse maigre et du muscle : chez l'adulte jeune et en bonne santé, de tels schémas alimentaires ont assez peu d'effet, la masse maigre étant autorégulée¹ ; les besoins sont par contre modifiés à la hausse dans certaines situations particulières :

- Anabolisme positif des sujets ayant une activité physique régulière.
- Hyper catabolisme de stress ou par infection ou pathologies inflammatoires, chez les sujets âgés.

Dans les situations d'augmentation d'apports, l'organisme s'adapte à ces variations en augmentant l'uréogénèse et l'urémie². On considère que les capacités maximales d'adaptation de l'uréogénèse se situent autour de 65 g / kg et par heure, soit un équivalent en ration protéique de 40 % des apports énergétiques, ce qui semble être un bon repère physiologique.

Du point de vue métabolique, l'une des conséquences majeures de l'augmentation des rations protéiques est l'augmentation de l'utilisation des acides aminés comme substrat énergétique, en substitution au glucose, associée à une activation de la néoglucogénèse et de la cétogénèse, par saturation de la voie anabolique. Mais trois questions se posent dans ces situations particulières :

- quelles sont les conséquences d'une augmentation de la proportion de protéines dans la ration alimentaire sur le comportement alimentaire ?
- quelles conséquences sur les facteurs de risque communément admis (poids corporel, syndrome métabolique) ?
- quels effets délétères éventuels ?

Une diminution de la prise alimentaire...

On sait que les régimes riches en glucides se traduisent par une stimulation de la sécrétion d'insuline, avec stimulation de la lipogénèse. A contrario, toutes les études contrôlées montrent qu'une augmentation de la proportion des protéines au-delà de 30 % de la ration journalière a constamment pour conséquence une diminution spontanée des prises alimentaires, et ce, quel que soit le ratio entre apports glucidiques et lipidiques. On observe de ce fait une diminution de la ration calorique quotidienne, s'accompagnant d'une perte de poids corporel aux dépens de la masse grasse, par réduction du tissu adipeux³, et plus particulièrement du tissu adipeux intra-abdominal.

Cet effet bénéfique sur le comportement alimentaire spontané a bien été démontré, chez l'animal comme chez l'homme. Il semble être la conséquence d'une stimulation de la satiété par les protéines⁴, et ce, de façon bien supérieure aux glucides, ainsi que d'une augmentation de la thermogénèse⁵. Cet effet satiétogène supérieur permet d'observer une meilleure tolérance au régime lorsque ce dernier est enrichi en protéines.

En ce qui concerne les régimes à bas niveau calorique, bien que le faible niveau d'apport favorise toujours la perte de poids, certains travaux montrent qu'il existe une perte de poids plus efficace avec un régime hyperprotéique, tandis que, dans le même temps, l'apport protéique élevé permet de limiter la perte de masse maigre lors de l'amaigrissement⁶.

... et des conséquences métaboliques favorables.

Sur un plan métabolique, il est aujourd'hui démontré que l'enrichissement de l'alimentation en protéines (30 à 50 % ou plus) induisait des modifications métaboliques importantes, se traduisant par une forte augmentation du catabolisme des acides aminés et de la néoglucogénèse, et par une modification du métabolisme des lipides, avec hyper catabolisme des acides gras.

Contrairement à d'anciennes hypothèses, de nombreuses études actuelles démontrent qu'un régime riche en protéines se traduit du point de vue métabolique par une glycémie et une insuline basale inchangées ou réduites, associées dans ce dernier cas, à une amélioration de la sensibilité à l'insuline et de la tolérance au glucose, y compris chez les sujets diabétiques ou obèses^{7, 8, 9, 10, 11}.

Enfin, alors que durant longtemps, une ration élevée en protéines avait la réputation d'augmenter les risques de développer une hypertension artérielle, les données récentes montrent qu'il existe en fait dans ces situations un effet hypotenseur, par stimulation des acides aminés sur la filtration rénale, et donc sur l'excrétion du sodium¹².

Concernant les régimes protéino-lipidiques, encore controversés, mais d'intérêt croissant aux Etats-Unis (25 à 30 % de protéines, et 40 % de lipides), il semble que l'augmentation des apports en lipides active les voies de la lipolyse : on observe ainsi de façon constante une augmentation de la tolérance au glucose ainsi qu'une diminution des triglycérides, avec parfois élévation du HDL-Cholestérol, et diminution de la glycémie. Par contre, aucun travail sur le long terme n'a pour l'instant permis d'évaluer sur le long terme la pertinence d'une telle privation en glucides.

Un rein préservé chez le sujet sain

L'augmentation du catabolisme des acides aminés a évidemment pour conséquence une augmentation des taux de métabolites, éventuellement toxiques, issus du métabolisme de l'urée, et dont l'élimination doit être assurée au niveau rénal et hépatique. Les sujets souffrant d'insuffisance rénale (surtout) ou hépatique devront donc toujours bénéficier de régimes plutôt hypoprotéiques.

Par contre, chez les sujets sains, il est démontré qu'aucun effet délétère n'est à craindre sur le plan rénal en particulier¹³, lors de l'augmentation des rations protéiques, jusqu'à un seuil qui reste cependant à déterminer. Chez l'animal de laboratoire, un taux de protéines de 50 % de la ration quotidienne va se traduire au départ par une hypertrophie rénale, mais qui se corrige et disparaît au-delà de 4 mois d'observation.

Des effets positifs sur la minéralisation osseuse

On sait que l'augmentation des apports en protéines se traduit constamment par une hypercalciurie, mais dont l'origine est incertaine : en effet, après avoir pensé longtemps que celle-ci provenait d'une hyper-résorption osseuse, il apparaît aujourd'hui que l'augmentation des rations protéiques ait pour conséquence une élévation de l'absorption intestinale du calcium, et donc de son élimination urinaire¹⁴.

Il apparaît au contraire à la lumière de travaux récents, qu'un apport limité en protéines se traduit par des pertes osseuses¹⁵, et à l'inverse, qu'une augmentation des rations protéiques, en adjonction de calcium et de vitamine D, favorise mieux la recalcification osseuse¹⁶ que des rations plus modérées.

Ces résultats viennent à l'appui des études épidémiologiques récentes, en particulier dans des populations végétariennes, qui montrent toutes une association positive entre régime riche en protéines et densité minérale osseuse élevée^{17,18}.

Pas d'implication démontrée sur la survenue de cancers digestifs

Pour finir, un certain nombre de données anciennes avaient fait évoquer un lien entre niveau de consommation de protéines et survenue des cancers digestifs, évoquant le rôle potentiellement toxique ou carcinogène de certains métabolites digestifs des acides aminés.

Quoique la question soit encore en cours d'exploration dans de nombreux travaux modernes, il semble aujourd'hui que dans le cas particulier du cancer colorectal, les études aient porté chez des sujets consommateurs de viande rouge, au détriment des fruits et légumes¹⁹.

En conclusion

Les études actuellement disponibles concernant l'ingestion chronique de fortes rations de protéines portent sur des durées limitées, et ne permettent donc pas de se prononcer sur les effets de tels schémas alimentaires sur le très long terme. Par contre, il apparaît que, sur des durées limitées, il faille reconsidérer l'intérêt, chez le sujet à fonction rénale normale, de telles modifications du schéma alimentaire, pour leurs effets favorables sur le syndrome métabolique et sur la perte de masse grasse. Rappelons enfin que les problèmes ayant pu être décrits par le passé dans le cadre de régimes enrichis en protéines avaient pour cause principale des apports en protéines carencées en certains acides aminés essentiels.

(1) Pacy & Al., Clin. Sc. 86 ; 103-116, 1994 ; (2) Morens & al, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol., 281, E826-E836, 2001 ; (3) Jean & al., J. Nutr. 131(1) : 91-98-2001 ; (4) Bensaïd & al., Physiol. Behav., 75 : 577-82 (2002) ; (5) Reid & al., Neurosci Biobehav. Rev., 21 : 295-308 (1997) ; (6) Piatto & al., Metabolism, 43 : 1481-87 (1994) ; (7) Eizirik & al., Acta Diabetol. Lat., 107-116 (1986) ; (8) Baba N.H. & al, Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord, 23 : 1202-06 (1999) ; (9) Sharman & al, J. Nutr., 132(7) : 1879-85 (2002) ; (10) Westphal S.A. & al, Am. J. Clin. Nutr, 52 : 267-72 (1990) ; (11) Seino & al, Hum. Nutr. Appl. Nutr., 37A : 226-230 (1983) ; (12) Prescott & al., Clin. Sci. (Colch) 74 : 665-72 (1988) ; (13) Wiegman & al., Am. J. Kidney Dis., 15 : 147-154 (1990) ; (14) Kerstetter & al., J. Clin. Endocrinol. Metabol., 84 : 1052-1055 (1999) ; (15) Kerstetter & al., Calcif. Tissue Int., 66 : 313 (2000) ; (16) Dawson Hughes, J. Nutr. 133 : 852-54 (2003) ; (17) Chiu & al, Calcif. Tissue Int., 60 : 245-49 (1997) ; (18) Tucker & al., Eur. J. Nutr. : 40 : 231-37 (2001) ; (19) Trichopolou & al., Int. J. Cancer, 51 : 386-89 (1992).

Facteurs alimentaires et risques de démence : La preuve par l'épidémiologie.

Dr. L. LETENNEUR

Insem U593 Université Victor Segalen
Bordeaux

De nombreux modèles expérimentaux ont démontré l'importance des acides gras essentiels, et en particulier les AG de type oméga 3, dans la physiologie cérébrale, et l'implication des carences en oméga 3 dans plusieurs déficits cognitifs et comportementaux. Ces résultats préliminaires méritaient une confirmation épidémiologique, qu'apportent aujourd'hui les résultats de l'étude PAQUID, réalisée en Aquitaine auprès de presque 4 000 sujets de plus de 65 ans.

Toutes études confondues, on sait que la démence la plus fréquente correspond à la maladie d'Alzheimer (60 à 80 % des malades), suivie par la démence de type vasculaire. Il s'agit, comme on le sait, d'un véritable enjeu de santé publique, puisqu'on estime qu'en France, 16 % de la population est âgée de plus de 65 ans, avec actuellement environ 100 000 personnes atteintes de démence dans cette population soit un individu sur 100).

Du fait de sa richesse toute particulière en lipides, il paraissait logique que le cerveau puisse être l'objet de dysfonctionnements plus ou moins importants selon les déséquilibres nutritionnels en acides gras essentiels.

Une vaste étude de cohorte a été mise en place en Aquitaine en 1998, avec pour objectif le suivi d'une population de plus de 65 ans en bonne santé au début de l'étude, suivie en ambulatoire une fois par an. Ce travail, dit «étude PAQUID», a permis d'inclure aujourd'hui 3 777 patients vivant à domicile, et tirés au sort sur 75 communes de Gironde et de Dordogne. Un bilan médico-psychologique annuel leur a été proposé depuis leur entrée dans l'étude. Parmi d'autres paramètres médicaux, sociaux, et environnementaux, la consommation de poissons ou de produits marins a été recueillie lors des 3 dernières années de suivi, auprès des 1674 sujets revus en Gironde, et les patients ont pu être classés en 4 groupes de consommateurs (non-consommateurs, consommateurs occasionnels = moins d'une fois par semaine, consommateurs hebdomadaires, et consommateurs quotidiens).

Au bout de 7 ans, 170 nouveaux cas de démence avaient été diagnostiqués, dont 135 cas de maladie d'Alzheimer. L'incidence de la démence augmente de façon significative avec la fréquence de consommation de poissons, passant de 1 % chez les consommateurs quotidiens, à 6 % chez les non-consommateurs. La fréquence de la maladie augmente avec l'âge, et la différence entre les différents groupes s'accroît au fur et à mesure. Mais pour

pouvoir imputer cette différence au seul paramètre alimentaire, il fallait corriger les résultats des facteurs intercurrents : en effet, le niveau d'études s'avère également corrélé inversement au risque de développement d'une démence. L'étude retrouve en effet que les patients ayant un meilleur niveau socio-culturel ont également une consommation de produits marins plus importante. Mais correction faite de ce paramètre, ainsi que de l'âge et du sexe, il demeure que la différence d'incidence persiste, à niveau socio-professionnel égal, les consommateurs réguliers de produits marins ayant un risque d'apparition de démence diminué de 34 % par rapport aux non-consommateurs.

D'autres études ont également retrouvé cette association entre diminution du risque de maladie d'Alzheimer et fréquence de consommation de produits marins :

- l'étude de Chicago (815 sujets inclus) montrant que les personnes consommant du poisson 1 à 3 fois par semaine présentaient un risque de développement d'une démence inférieure de 40 % par rapport aux non consommateurs.
- l'étude d'Amsterdam, avec une diminution du risque de démence chez les sujets consommant au moins 18 g de poisson par jour.

Dans ces deux travaux, la diminution du risque d'Alzheimer est corrélée linéairement plus particulièrement à la quantité d'acides gras oméga 3 présente dans les rations quotidiennes.

Les hypothèses physiopathologiques sont les suivantes : action positive sur les facteurs de risque vasculaires, connue, mais aussi prévention contre le stress oxydatif, ou peut-être même action directe au niveau des neurones, favorisant leur régénération.

Il pourrait donc être intéressant d'envisager une intervention sur l'alimentation des personnes âgées, qui pourrait contribuer à retarder la survenue de la démence, cause majeure de perte d'autonomie dans les pays industrialisés.

Oeil et nutrition : de grandes perspectives ?

Pr. Alain BRON et Pr. Catherine CREUZOT

Service d'Ophthalmologie
CHU de Dijon

De la même façon que de nombreux autres domaines de la médecine, l'engouement «nutritionnel» s'empare peu à peu de l'ophtalmologie. Mode, ou intérêt préventif véritable ? A l'heure où l'on estime l'incidence de la cécité à 50 millions d'aveugles dans le monde, l'influence de la nutrition sur les maladies oculaires est en effet remise en première ligne, depuis la publication du rapport AREDS²⁰ il y a deux ans, qui montrait l'intérêt d'une supplémentation en anti-oxydants dans la prévention des pathologies oculaires du sujet âgé.

La qualité de la vision dépend, on l'oublie trop souvent, autant de l'organe sensoriel que représente l'œil, capteur d'informations, que des voies neuronales transmettrices du message au cerveau. Mais l'œil est malgré tout également un organe particulièrement exposé, puisque soumis en permanence à l'action de la lumière, et donc le siège de nombreuses transformations chimiques avec production de radicaux libres.

Par ailleurs, la rétine est, on le sait, l'organe le plus riche en acides gras, puisque son poids sec est constitué pour 50 % de lipides, et pour majorité de phospholipides, particulièrement denses en acide arachidonique et en DHA. Ces teneurs élevées en acides gras polyinsaturés contribuent aux propriétés particulières des cellules réceptrices, à la fluidité membranaire élevée, gage du bon déroulement de la phototransduction, c'est-à-dire de la transformation du signal lumineux en impulsion neurologique. C'est là le siège de l'activité métabolique la plus intense de l'organisme, puisqu'il existe au niveau rétinien un recyclage permanent de pigments photosensibles, en particulier la rhodopsine, dégradée en une molécule d'opsine et une molécule de rétinol.

Parmi les causes de cécité acquise, la cataracte arrive au premier rang, suivie des glaucomes, du diabète et des DMLA. On estime que, de 50 millions en 2 000, l'incidence de la cécité dans les 20 prochaines années pourrait doubler, pour atteindre les 100 millions de personnes touchées.

La cataracte en particulier, pathologie très spécifique de la personne âgée, est responsable de la moitié des cas de cécité mondiaux, et touche en France 400 000 individus opérés chaque année. Les études animales et observationnelles suggèrent dans cette maladie un impact nutritionnel probable, quoiqu'il paraisse très difficile de démontrer de façon formelle l'intérêt d'une supplémentation dans une pathologie dégénérative. Cette opacification du cristallin, liée à l'âge, est la conséquence notamment de phénomènes de peroxydation oxydative. Une étude américaine²¹, sur une durée de 12 ans, a inclus 22 000 médecins, supplémentés ou non, de façon randomisée, en β -carotène. Cette supplémentation s'est avérée efficace dans la prévention de la cataracte chez les fumeurs seulement.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection touchant 25 % des personnes après 75 ans. Elle se caractérise par la survenue de dépôts rétiens consécutifs à un débordement des systèmes d'anti-oxydants physiologiques, aboutissant à une dégénérescence des photorécepteurs pouvant conduire à la cécité en quelques années.

Lorsqu'on modifie les apports alimentaires en lipides, et qu'on augmente les rations en oméga 3 d'animaux de laboratoire, on constate une dégradation significative des performances rétiennes, les animaux carencés présentant en quelques semaines une baisse de 30 % des performances de leur électrorétinogramme²². Chez l'homme, les travaux actuels tendent à prouver que l'apport d'acides gras oméga 3 en quantité suffisante, correspondant à une consommation de poisson 2 fois par semaine, pourrait influencer de

façon nette sur l'incidence future de la DMLA. En revanche, l'apport excessif de graisses mono-insaturées d'origine végétale de type oméga 6, constituerait un facteur de risque de DMLA²³.

Toujours dans cette indication, mais sur un autre versant, l'étude AREDS, déjà citée, a concerné plus de 4 000 patients porteurs d'une DMLA, supplémentés de fortes doses d'anti-oxydants (vitamines C et E, β -carotène, et Zinc) suivis pendant 6 ans. Chez les sujets aux formes les plus graves, la supplémentation a permis de réduire l'évolution de la maladie de 25 % par rapport au groupe Placebo. Des supplémentations en Lutéine ou en Zéaxanthine sont également en cours d'évaluation²⁴.

D'autres pathologies oculaires, moins graves de conséquences, mais d'incidence croissante, pourraient être également affectées par les déséquilibres nutritionnels : ainsi, la sécheresse oculaire, qui concerne en France 5 à 10 % des sujets de plus de 65 ans. Due à une altération de la sécrétion lacrymale, elle-même modulée par les prostaglandines PGE1, elle s'avère améliorée par une supplémentation en AGPI, notamment acide linoléique et gamma-linoléique, tous deux précurseurs de cette prostaglandine²⁵.

En conclusion, malgré le manque de données suffisamment nombreuses, la physiopathologie et les premières études s'accordent à indiquer, comme dans le domaine cardiovasculaire, l'intérêt très probable de l'amélioration de facteurs nutritionnels (rôle des acides gras oméga 3, anti-oxydants) dans la prévention des pathologies de l'appareil oculaire liées à l'âge. Il s'agira d'optimiser les teneurs en acides gras poly-insaturés, ainsi que les apports en anti-oxydants, pour protéger les cellules fragiles que sont les cellules rétiennes, des conséquences du stress oxydatif.

[20] AREDS report N°9 - Arch. Ophthalmol., 2001 ; 119(1439-52) ; [21] Christen W.J. & al. : Arch. Ophthalmol. 2003 ; 121 : 372-78. ; [22] Acar N. & al. : J. Nutr. 2002 ; 132 : 3151-54. ; [23] Seddon J.M. & al. : Arch. Ophthalmol. 2001 ; 119 : 1191-99. ; [24] Jampol L.M., «AREDS : two years later» Arch Ophthalmol. 2003 ; 121 : 1634-36. [25] Macri A. & al, Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2003 ; 241 : 561-66.