

## Nouvelles découvertes sur la signalisation de la lipolyse

Bruno Lacroix



Le professeur Max Lafontan, directeur de l'Inserm de Toulouse, est l'un des spécialistes de renommée mondiale de l'obésité. Il est à l'origine d'une grande découverte sur une nouvelle voie de signalisation de la lipolyse chez l'homme : les facteurs natriurétiques.

On considérait jusqu'à présent pour acquis qu'au cours d'un exercice physique, la mobilisation des acides gras provenant de l'adipocyte était sous la dépendance unique des catécholamines. Personne, jusqu'à la découverte de Lafontan, n'avait soupçonné le rôle du cœur dans les mécanismes de dégradation des graisses.

P. 2

## Stress oxydatif : mythes et réalités

Au cours de la 3<sup>e</sup> Journée nationale de la Société française de médecine et de physiologie du vieillissement, organisée le 18 juin dernier au groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière à Paris, une partie du programme était consacrée aux différentes méthodes actuelles de mesure du stress oxydant.

Le D<sup>r</sup> Robert Nataf, du Laboratoire Philippe-Auguste à Paris, a présenté des marqueurs correspondant pratiquement à trois affections dans lesquelles existe un intérêt clinique à demander un marqueur du stress oxydatif : le 8ohdG, l'isoprostane, le MDA et l'allantoïne.

P. 7



Joël Pincemail, du laboratoire Probiox à Liège, a défendu l'intérêt, pour évaluer le stress oxydatif, de réaliser une batterie de tests choisis en fonction des pathologies ou des situations physiologiques dans lesquelles le stress oxydant est susceptible d'être impliqué.

P. 12



## SOMMAIRE

Nouvelles découvertes sur la signalisation de la lipolyse	2
Stress oxydatif : mythes et réalités	7
Évaluation du stress oxydant, un mariage difficile avec la clinique	7
L'approche scientifique de Probiox	12
Le test KRL : un test biologique de mesure du potentiel global de défenses antiradicalaires	14
Les nouvelles de la recherche	16

Le D<sup>r</sup> Michel Prost a présenté le test KRL, un test biologique de mesure du potentiel global des défenses antiradicalaires.

P. 14



On ne peut pas parler des adipocytes sans y associer le professeur Max Lafontan, directeur de l'Inserm de Toulouse, l'un des spécialistes de renommée mondiale de l'obésité. Les adipocytes ne sont pas des sacs de vidange comme on le croyait auparavant, mais de véritables organes endocriniens capables de synthétiser de nombreux messagers, les « adipocytokines ». Ces dernières ont des effets physiologiques négatifs ou positifs sur notre organisme. Max Lafontan est à l'origine d'une grande découverte sur une nouvelle voie de signalisation de la lipolyse chez l'homme : les facteurs natriurétiques. En effet, on considérait jusqu'à présent pour acquis qu'au cours d'un exercice physique, la mobilisation des acides gras provenant de l'adipocyte était sous la dépendance unique des catécholamines. Personne, jusqu'à la découverte de Lafontan, n'avait soupçonné le rôle du cœur dans les mécanismes de dégradation des graisses. Lafontan a aussi été à l'origine de la découverte des récepteurs alpha 2 et des effets inhibiteurs de la lipolyse dans l'adipocyte hypertrophié.

# Nouvelles découvertes sur la signalisation de la lipolyse

par Bruno Lacroix

2

L'activité physique, outil indispensable à la lutte contre l'excès de tissu adipeux, est un puissant activateur de la libération de catécholamines chez des individus non obèses ou obèses. Cependant, chez les personnes en surcharge pondérale, il existe une résistance des adipocytes à l'effet lipolytique des catécholamines. L'obésité et la surcharge pondérale sont souvent multifactorielles et complexes dans leurs déterminismes environnementaux et génétiques. C'est une réponse adaptative d'un environnement

« engraisant », l'obésité résultant véritablement d'une interaction entre l'hérédité et le mode de vie. La génomique fonctionnelle ouvre des perspectives permettant de mieux traiter cette maladie. Dans cet article, nous verrons brièvement les nouveaux mécanismes de la lipolyse, tout en élaborant des stratégies possibles afin d'éradiquer ce nouveau fléau moderne qu'est l'excès de graisses corporelles, lui-même précurseur indéniable de nombreuses maladies modernes.



## L'excès du tissu adipeux : un danger

Notre tissu adipeux constitué de lipides stockés sous forme de triglycérides représente notre plus grande réserve énergétique. Le pourcentage normal de masse adipeuse sur le poids corporel d'un homme est compris entre 15 et 20 % et entre 20 et 25 % pour la femme. En dehors de sa fonction structurale, le tissu adipeux blanc joue un rôle métabolique

essentiel : il est le lieu de stockage et de mobilisation des lipides de réserve. Les réserves de graisses de nos ancêtres du Paléolithique leur ont permis de survivre pendant les cycles « festins-famines » mais aujourd'hui, dans un contexte d'abondance « festins-festins », « *l'Americinum sedantarius glutonus* » pourra constater que cet accroissement excessif du tissu

adipeux engendre des effets délétères et diminue son espérance de vie. Diverses substances inflammatoires sécrétées par le tissu adipeux ont pour conséquences des pathologies cardio-vasculaires, du diabète de type II et certaines formes de cancers. Nous reconnaissons aujourd'hui l'importance de l'obésité dans les maladies chroniques modernes.

Ces risques sont liés à la graisse périviscérale profonde qui engendre un excès d'acides gras circulant, responsable des effets métaboliques nuisibles tels le syndrome métabolique et certaines obésités. **Dans l'excès de graisse viscérale, il existe une inadéquation entre la libération d'acide gras par l'adipocyte et l'oxydation des acides gras dans le muscle ou/et le foie.** En effet, l'excès d'acides gras circulant ne pouvant pas être brûlé, il y a surplus d'acides gras dans la circulation et accumulation de lipides dans les muscles, le foie et autres organes.



**Les causes majeures de l'accumulation de graisses sous-cutanées sont, d'un point de vue physiologique, multifactorielles :**

- insensibilité relative aux stimuli lipolytiques (densité et expression des récepteurs bêta) ;
- sensibilité aux stimuli antilipolytiques (insuline, densité des récepteurs alpha 2) ;
- mauvais fonctionnement des activités enzymatiques (LPL, lipoprotéine lipase ; LHS, lipase hormono-sensible) ;
- flux sanguins diminués.

**La cause majeure de l'accumulation de graisses viscérales est physiologique :**

**L'insulinorésistance** est due à diverses causes : stress, nutrition, sédentarité, âge.

Les répercussions physiologiques sont :

- excès de cortisol ;
- surexpression de la 11-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase qui réactive la cortisone inactive en cortisol actif ;
- augmentation des récepteurs du cortisol dans la graisse viscérale ;
- diminution de la testostérone chez l'homme ;
- excès ou manque d'œstrogènes ;
- excès d'androgènes chez la femme ;
- diminution de la DHEA pour les deux sexes ;
- augmentation du TNF-alpha sécrété par les adipocytes.

**Récemment, il a été montré que l'excès de tissu adipeux sous-cutané qui représente 80 % de la masse grasse corporelle** serait aussi nuisible que l'augmentation de la graisse viscérale.

Les causes de cette accumulation de tissu adipeux sont nombreuses. L'abondance alimentaire et la sédentarité sont les premiers coupables qui nous viennent à l'esprit, mais il existe d'autres causes souvent occultées : en effet, qui se soucie des « calories chimiques » et des toxines de l'environnement ?

Ces molécules endommagent notre système hormonal et par suite, notre façon de perdre du poids est compromise. Par exemple, il y a plus de danger à prendre du poids avec une salade sur nos étagères de supermarché qu'avec un avocat. Les pesticides, additifs, préservatifs et colorants concentrés dans certains aliments compromettent le bon fonctionnement de la lipolyse.

## Mécanismes adrénergiques de la lipolyse

Les catécholamines (noradrénaline et adrénaline) sont des neurotransmetteurs physiologiquement lipolytiques chez l'homme. **L'activation des récepteurs bêta 1, 2, 3 est impliquée dans la cascade lipolytique, principalement les bêta 2. Inversement, l'insuline et les récepteurs adrénergiques alpha 2 sont deux puissants agents antilipolytiques.**

### Mécanisme de la voie activatrice de la lipolyse

Les récepteurs bêta 2 vont activer l'adénylate cyclase en activant les protéines Gs et conduire à la biosynthèse de l'AMP cyclique à partir de l'ATP. Cette AMPc va stimuler la protéine kinase A (PKA) qui va stimuler à son tour la phosphorylation de la lipase hormono-sensible (LHS) mais aussi d'une autre lipase des monoglycérides (LMG). Ces lipases catalysent l'hydrolyse des triglycérides et libèrent des acides gras non estérifiés (AGNE) et du glycérol dans

la circulation. Ces acides gras dans le sang sont brûlés par nos muscles ou réestérifiés dans nos adipocytes. Il est donc important de comprendre que, pour perdre efficacement l'excès de tissu adipeux, il est nécessaire d'avoir une bonne adéquation entre la libération d'acides gras par l'adipocyte et l'oxydation de ces acides gras au niveau du muscle. C'est-à-dire libérer des graisses par l'adipocyte pour enfin les brûler dans nos mitochondries ou peroxysomes.

### Mécanisme de la voie inhibitrice de la lipolyse

La phosphodiesterase (PDE), hormone dont l'activation par l'insuline est responsable de la dégradation de l'AMP cyclique en AMP inactif sur la LHS, est la voie principale d'inactivation de la lipolyse. Dès que l'on mange, on inactive la lipolyse. Cependant, il y a une autre régulation antilipolytique,

les récepteurs alpha 2 adrénergiques. Il est donc nécessaire, pour bien activer la lipolyse, de faire de l'exercice ou des efforts loin des repas.





## Distribution des récepteurs adrénérgiques

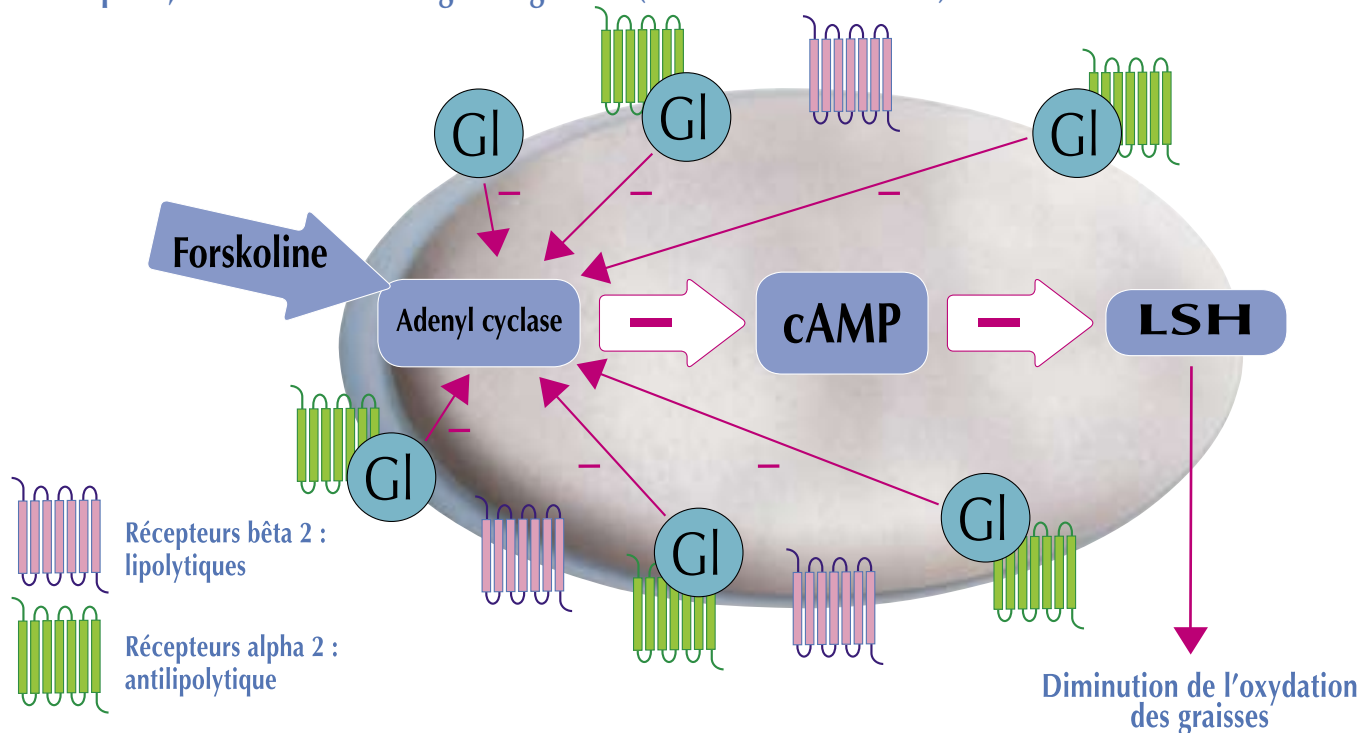
Les récepteurs adrénérgiques sont distribués de façon très hétérogène selon la localisation anatomique du tissu adipeux. La plus forte concentration et la réponse des récepteurs bêta adrénérgiques sont observées dans les adipocytes omentaux et viscéraux. À l'opposé, on trouve la plus forte densité de récepteurs alpha 2 (effets antilipolytiques les plus marqués) dans les adipocytes sous-cutanés qui sont les plus hypertrophiés.

Le tissu adipeux glutéofémoral de la femme et le tissu sous-cutané et abdominal de l'homme contiennent la plus forte densité



d'alpha 2 récepteurs et la plus faible densité de récepteurs bêta 1-bêta 2. La limitation de l'oxydation des graisses par l'exercice physique chez l'obèse est due la à la stimulation physiologique des récepteurs alpha 2 des adipocytes sous-cutanés. À l'opposé, chez des personnes minces et chez les sportifs, les adipocytes sont de petite taille et les récepteurs bêta 2 actifs. En cas d'activité physique, les effets alpha 2 restent faibles et n'entravent que très peu la lipolyse. La forskoline permet de contourner l'excès inhibiteur des récepteurs alpha 2 chez les personnes en surpoids.

**Expression des récepteurs alpha 2 augmentée dans l'obésité (adipocytes de grande taille), dans le cas de surpoids, de sédentarité et de graisse glutéale (hanches chez la femme) et abdominale chez l'homme**



## Nouveaux aspects de la lipolyse

L'équipe du professeur Lafontan a montré que la lipolyse est également stimuable selon une voie impliquant les récepteurs guanylyl-cyclase des peptides natriurétiques (ANP et BNP), liée à l'augmentation des taux de GMP cycliques et indépendante de l'AMP cyclique. Les peptides natriurétiques sécrétés par les fibres myocardiques induisent la mobilisation des lipides à partir des cellules gras-

seuses. On sait depuis longtemps que la mobilisation des acides gras à partir des adipocytes, au cours de l'exercice physique, se fait par l'intermédiaire des catécholamines. Or il semble bien que cette mobilisation puisse aussi emprunter une autre voie (puisque la lipolyse existe même chez les patients sous bêtabloquants). Stimulés, ces récepteurs aux peptides natriurétiques activent la

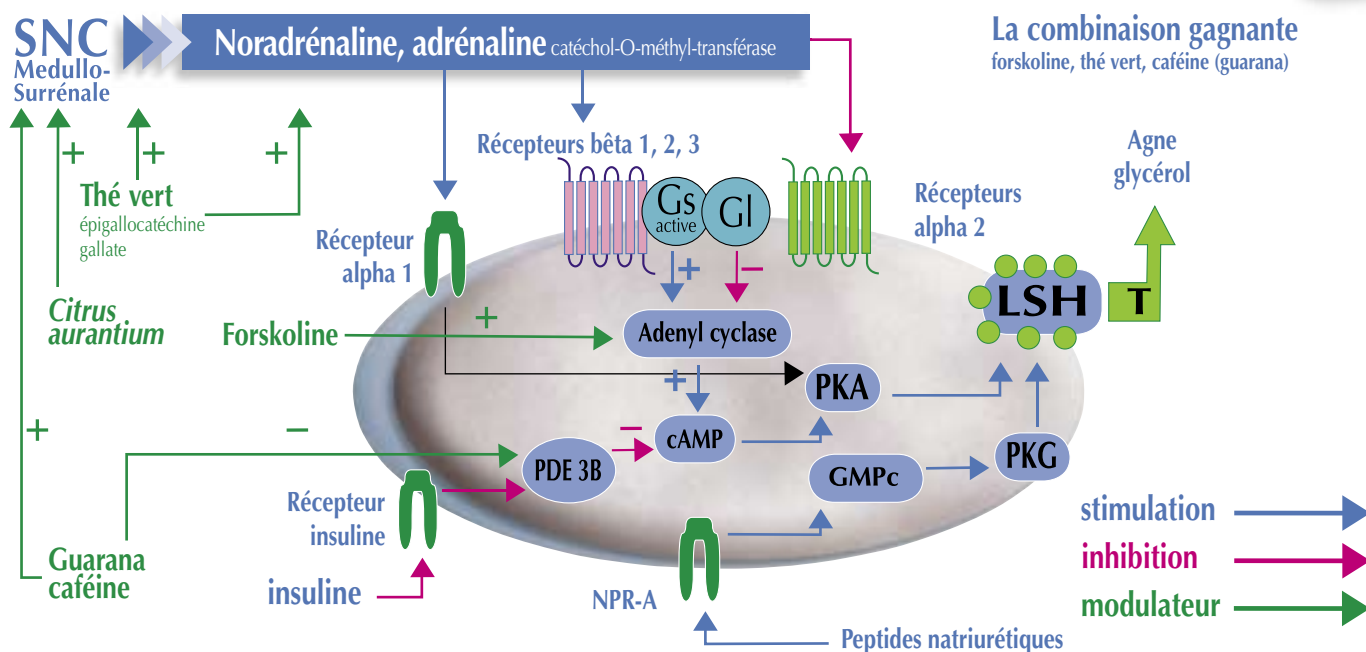
lipolyse avec la même ampleur que les catécholamines. Enfin, les chercheurs ont démontré que les peptides natriurétiques contribuent à la mobilisation des lipides induite par un exercice physique d'endurance. **Selon le professeur Lafontan : sous bêtabloquant, on mobilise plus de gras qu'une personne sans médicament. Au repos, c'est une autre histoire, sous bêtabloquant, on fait du gras.**

# Comment réactiver une lipolyse défailante ?

Nous savons maintenant que pratiquer un exercice physique ou faire un régime ne peut suffire chez de nombreuses personnes pour perdre leurs kilogrammes superflus. De nombreux mécanismes physiologiques inhibiteurs de la lipolyse existent, ne serait-ce que l'âge. Une pollution liée aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, équi-

valente à celle détectée à cent mètres d'une autoroute, pourrait faire prendre en 15 jours environ 2 kg à un adulte, par blocage de la sortie des lipides contenus dans les adipocytes. Le benzo(a)pyrène que l'on trouve dans la chaîne alimentaire dû à un certain mode de cuisson bloque complètement la lipolyse. L'excès de récepteurs adrénéri-

ques alpha 2 dû à l'obésité ou à un environnement hormonal défavorable ainsi que des facteurs génétiques sont des facteurs d'échec de la perte de poids.



## Le thé vert agit par plusieurs mécanismes sur la perte des graisses corporelles

- Le plus important est l'inhibition de la catéchol-O-méthyle-transférase (COMT) par l'EGCG (épigallocatechine gallate).
- Il diminue la digestion des lipides alimentaires par le mécanisme d'inhibition des lipases gastrique et pancréatique.
- Il supprime l'appétit (augmentation de la dopamine, noradrénaline et CCK).
- Ses propriétés antioxydantes jouent un rôle non négligeable dans les effets lipolytiques.
- Il inhibe la lipogenèse par l'inhibition du FAS (fatty acid transporter) et augmente l'activité de la superoxyde dismutase et diminue la formation des radicaux libres.

## Forskoline et stimulation de la perte de graisses corporelles

La forskoline est extraite d'une plante, *Coleus forskohlii*, utilisée traditionnellement dans la médecine ayurvédique pour traiter tout un éventail de maladies. Elle a fait l'objet de nombreux travaux de recherche chez l'animal et chez l'homme. La forskoline est utilisée par de nombreux scientifiques comme le plus puissant activateur de la lipolyse. À la différence de l'éphédrine et de la caféine, la forskoline n'a pas d'action sur le système sympathique quand elle est administrée à des doses

modestes et n'affecte pas la tension artérielle. Une dose de 30 à 50 mg trois fois par jour de forskoline (et non de la plante à l'état brut) est efficace. À cette dose, on libère de l'adényl cyclase qui stimule l'AMP cyclique. Le résultat est la libération des acides gras des adipocytes sans pour autant activer le système nerveux central et contourner ainsi le freinage alpha 2. [Badmaev V. et al., *Diterpene forskolin (Coleus forskohlii, Benth.) : A possible new compound for reduction of body weight*

*by increasing lean body mass*, Technical Report, Sabinsa Corporation, Piscataway, NJ.] La prise synergique d'autres agents lipolytiques renforce les effets de la forskoline.

- Elle stimule directement, sans passer par l'activation du système nerveux, l'adényl cyclase qui stimule l'AMP cyclique. Le résultat est une activation de la lipolyse.
- Elle stimule la production de thyroxine par la glande thyroïde, favorisant ainsi un meilleur métabolisme de base.

## Guarana et perte de graisses corporelles

- Le guarana est une plante qui contient une forme de caféine appelée guaranine, deux fois et demie plus forte que celle que l'on trouve dans le café ou le thé. La guaranine se libérant doucement sur une période de six heures, l'augmentation d'énergie qu'elle provoque n'est pas aussi soudaine et brève que celle apportée par le café et se poursuit pendant plusieurs heures. Le guarana favorise une augmentation naturelle et temporaire de la température du corps et de la thermogénèse.
- Le mécanisme est une diminution de la phosphodiesterase et une libération de la noradrénaline.

## Oméga-3 et carnitine : oxydation des graisses dans les peroxysomes et les mitochondries

**Avoir une bonne lipolyse ne suffit pas, les acides gras doivent être brûlés dans nos mitochondries ou dans nos peroxysomes.** Dans le syndrome métabolique où l'on trouve un surplus d'acides gras sanguins, l'activation des PPAR alpha (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha) permet d'oxyder rapidement ces graisses circulantes délétères. Les PPARs sont des senseurs métaboliques et des facteurs de transcription qui jouent un rôle crucial sur l'adipogenèse (fabrication de nouveaux adipocytes), la lipogenèse (stockage des graisses) et la lipolyse (oxydation des graisses). Si l'influence du poids ou plutôt de

la masse grasse des individus est sous la dépendance de la distribution des PPARs, la bonne nouvelle est que certains acides gras sont capables de stimuler nos gènes et de modifier favorablement notre composition corporelle. **Les oméga-3 activent les PPAR alpha dans le foie, ce qui augmente le niveau d'oxydation des acides gras. Ils jouent un rôle de répartition des carburants par l'activation de l'expression de certains gènes.** L'utilisation conjointe de la L-carnitine permet quant à elle d'augmenter, en synergie avec les oméga-3, l'oxydation des acides gras circulant en excès dans nos mitochondries.

**Un mélange de forskoline, de thé vert et de guarana permet de déclencher une lipolyse défectueuse et ainsi de perdre des kilogrammes superflus. L'addition d'oméga-3 et de carnitine permet, dans l'excès de graisses viscérales, d'activer l'oxydation de ces graisses dans les peroxysomes et mitochondries.**

6

## Conclusion

Le progrès dans la compréhension de ces différents mécanismes de la régulation du poids nous aide à mieux comprendre leur extrême complexité. Diverses stratégies semblent pointer leur nez contre l'obésité : régulateur de la prise alimentaire, inhibiteurs de l'adipogenèse et de la lipogenèse, activateur de la thermogénèse et lipolyse, mais l'extrapolation à l'homme des données *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux (souvent génétiquement modifiés) ne peut se faire simplement. De même, les essais impliquant des antagonistes ou des agonistes des différents facteurs identifiés comme intéressants n'ont pour le moment pas abouti. Peut-être que des agonistes de facteurs natriurétiques émergeront dans une dizaine d'années.

Cependant, les moyens disponibles, tels le contrôle de notre alimentation, la pratique de l'exercice physique, la détoxification individuelle et certains stimulants naturels de la lipolyse comportant peu d'effets secondaires, sont efficaces pour 90 % de la population mondiale. Le but ultime pour freiner l'épidémie mondiale d'obésité serait non pas de chercher le remède miracle mais d'éradiquer les causes. En effet, qui se soucie de l'impact sur notre physiologie des pollutions de l'air, de l'alimentation, de l'eau et des produits chimiques ? Ces facteurs sont étudiés de manière trop superficielle. Si les lobbies n'avaient pas tant d'influence, nous pourrions voir émerger une médecine de l'environnement fort utile pour chaque citoyen.

Wang X. et al., The galloyl moiety of green tea catechins is the critical structural feature to inhibit fatty-acid synthase, *Biochem. Pharmacol.*, 2003 Nov 15, 66(10):2039-47.

Dulloo A.G., Seydoux J. et al., Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caféine and sympathetic activity, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000 Feb, 24(2):252-8.

Dulloo A.G. et al., Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999 Dec, 70(6):1040-5.

Kao Y.H. et al., Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate, *Endocrinology*, 2000 Mar, 141(3):980-7.

Badmaev V. et al., Diterpene Forskolin. A possible New Compound for Reduction of Bodyweight by Increasing Lean Body Mass, Sabinsa Corporation, 2000.

Gabetta B., Zin G., *Phytochemistry*, 1989, 28(3):859-862.

Martin L.F., Klim C.M. et al., Alteration in adipocyte adenylate cyclase activity in morbidly obese and formerly morbidly obese humans, *Surgery*, 1990 Aug, 108(2):228-34.

Morimoto C. et al., Relationships between lipolysis induced by various lipolytic agents and hormone-sensitive lipase in rat fat cells, *J. Lipid. Res.*, 2001 Jan, 42(1):120-7.

Greenway F.L., Bray G.A., Regional fat loss from the thigh in obese women after adrenergic modulation, *Clin. Ther.*, 1987, 9(6):663-9.

Marians R.C. et al., Defining thyrotropin-dependent and -independent steps of thyroid hormone synthesis by using thyrotropin receptor-null mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002 Nov 26, 99(24):15776-81.

Leung A., Foster S., *Encyclopaedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics*, 2nd ed., New York, John Wiley & Sons, 1996, 293-4.

Gruenwald J., Brendler T., Jaenicke C. et al. (eds), *PDR for Herbal Medicines*, Montvale, NJ, Medical Economics, 1998, 1017-8.

Polysaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome, *Journal of Nutrition*, 2001, 131:1129-1132.



Créée en mars 2003, la Société française de médecine et de physiologie du vieillissement (SFMPV) est une jeune société savante dont l'ambition est de regrouper tous les professionnels de santé souhaitant réfléchir et se former en pathologie humaine appliquée au vieillissement, afin de pouvoir répondre au mieux aux attentes de leurs patients sur la qualité de leur vieillissement.

Au cours sa 3<sup>e</sup> Journée nationale qu'elle a organisée le 18 juin dernier au groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière à Paris sur le thème « Le stress oxydant : mythes et réalités », une partie du programme était consacrée aux différentes méthodes actuelles de mesure du stress oxydant. Nous avons choisi de rendre compte d'un certain nombre de ces conférences.

# Stress oxydatif : mythes et réalités

## Évaluation du stress oxydant<sup>1</sup> Un mariage difficile avec la clinique

**D<sup>r</sup> Robert Nataf**

Laboratoire Philippe-Auguste – Paris

Depuis une quinzaine d'années que nous nous intéressons au stress oxydant, nous pouvons nous rendre compte qu'il a du mal à pénétrer la pratique clinique. Beaucoup de médecins, et la plupart des cardiologues, ne demandent pas le moindre test qui permettrait d'évaluer

la contribution oxydative à la maladie cardiovasculaire. Il existe plusieurs raisons à cela. D'une part, les techniques sont

quelque peu délicates et exigent un matériel spécialisé. Ensuite, elles sont d'un coût

élevé et ne sont pas prises en charge par la Sécurité sociale. D'autre part, le problème est que tout cela reste du domaine virtuel. Lorsque l'on parle de l'évaluation du stress oxydant, le praticien a du mal à rattacher les résultats qu'il obtient à une notion de maladie. Il manque au stress oxydant un étiquetage clinique des marqueurs : l'exploration de la composante oxydative d'une pathologie devrait faire appel à un marqueur qui lui serait lié, à défaut d'une spécificité, par rapport de causalité.

Je vais vous proposer une palette de trois marqueurs qui collent pratiquement à trois affections dans lesquelles existe un intérêt clinique à demander un marqueur du dommage oxydatif.

Je vais d'abord évoquer le 8ohdG ou 8 - hydroxy-désoxyguanosine. Ensuite, des marqueurs de la peroxydation lipidiques, c'est-à-dire des marqueurs de l'attaque oxydative des membranes : l'isoprostane et le MDA. Puis, je parlerai de l'allantoïne, un marqueur très peu connu du dommage oxydatif lié à l'exercice musculaire et à l'activité sportive.



1. D'après une conférence de la 3<sup>e</sup> Journée nationale de la Société française de médecine et de physiologie du vieillissement – samedi 18 juin 2005 – groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Paris.

# Le 8ohdG urinaire



Le génome de chacune de nos cellules subit à peu près 100 000 agressions chaque jour. Le principal agent des dommages du génome, c'est notre propre métabolisme. Nous produisons environ 5 g d'anion superoxyde par jour et sommes les principaux destructeurs de notre génome. La 8ohdG, c'est, à l'intérieur de la chaîne de l'ADN, une attaque oxydative au niveau du carbone 8 de la guanine. Vous

avez donc une oxydation de ce carbone 8 qui empêche soit la transcription soit la réplication. Intervient alors un système de réparation qui va exciser cette base endommagée qui sera relarguée dans le plasma et passera ensuite dans l'urine. C'est donc, à travers l'urine, un marqueur, un index du dommage oxydatif de l'ADN. Nous le choisissons comme marqueur du dommage oxydatif de l'ADN et comme marqueur du vieillissement. Pourquoi ? Parmi toutes les théories qui ont été proposées pour le vieillissement, deux tiennent actuellement le haut du tableau : celle de la détérioration du génome. Il

subit une détérioration quotidienne, il est régulièrement réparé et au fur et à mesure des réparations, des erreurs se produisent. Ces erreurs s'accumulent, induisant une diminution des fonctions cellulaires et, à terme, une perte de toutes leurs fonctions et la mort.

La théorie du vieillissement cellulaire est que les principaux agents des dommages du génome sont justement les radicaux oxygénés et les radicaux libres. À l'intersection entre la théorie radicalaire du dommage génétique et de la théorie de l'erreur cumulative du génome, il y a le 8ohdG. C'est donc une molécule qui réalise la synthèse entre ces deux théories du vieillissement.

8

## Qu'est-ce qui fait l'authenticité du 8ohdG ?

Nous savons que la longévité des espèces est liée à leur activité métabolique, c'est-à-dire à leur consommation d'oxygène. Le rat, par exemple, qui vit deux ou trois ans, produit plus de 1 000 picomoles de 8ohdG par kilogramme de poids. Le porc en produit à peu près 500 à 600 picomoles et vit une dizaine d'années. L'homme qui vit 80 ans produit 100 à 150 picomoles par kilogramme de poids. Nous avons entre les mains un marqueur spécifique de la longévité des espèces. À nous de montrer qu'il peut, s'il est affiné, devenir un marqueur spécifique de la longévité individuelle.

Il y a une quinzaine d'années, des travaux dans différents pays d'Europe ont étudié le 8ohdG dans des lymphocytes de patients. Ils ont examiné l'incidence de la mortalité cardio-vasculaire dans ces différents pays. Ils ont montré une relation positive entre les taux de 8ohdG dans les lymphocytes de ces populations et leur mortalité.

Pourquoi ? Halliwell, qui est un grand spécialiste du stress antioxydant, a étudié la plaque athéromateuse. Il a pris, sur des

artères de cadavres, des boues athéromateuses et y a mis des métaux, du fer et du cuivre. Il a constaté, le lendemain, que le fer était totalement rouillé et le cuivre totalement oxydé, notamment dans les plaques athéromateuses jeunes. Cela veut dire que la plaque athéromateuse est un bouillon oxydant, un milieu très prooxydant et que probablement le stress oxydant joue un rôle beaucoup plus important dans les maladies cardio-vasculaires ou dans les accidents cardio-vasculaires du sujet jeune. Les fumeurs ont un stress oxydant élevé et un taux de 8ohdG accru.

On peut donc considérer le 8ohdG comme un marqueur du vieillissement. On peut également le considérer comme un marqueur de l'exposition toxique, notamment, les toxines qui créent justement des lésions sur le

génom. On peut le considérer également comme un marqueur de la maladie cardio-vasculaire et il peut aussi servir de marqueur dans des essais de supplémentation en différents antioxydants. Cela permettrait d'affirmer que cette supplémentation pourrait avoir un pouvoir éventuel sur les dommages et, en cela, peut-être un effet sur la longévité.





## L'isoprostane F2 alpha

Nous avons tout à l'heure associé le dommage génétique au vieillissement. Parmi les pathologies concernées par les dommages oxydatifs, on trouve la plupart du temps les maladies cardio-vasculaires.

Il est intéressant, dans les maladies cardio-vasculaires, de pouvoir mesurer la contribution oxydative.

Classiquement, dans la maladie cardio-vasculaire, nous pensons athérome, maladies athéromateuses. La maladie athéromateuse, schématiquement, peut être assimilée à une maladie de membranes : membranes plaquettaires, membranes de l'endothélium vasculaire, membranes des LDL... On peut considérer que les marqueurs de la peroxydation témoignant d'une attaque oxydative peuvent servir d'index de la contribution oxydative à la maladie athéromateuse et aux autres maladies cardio-vasculaires. Dans ce cas, nous dosons en laboratoire l'isoprostane F2 alpha.

### Qu'est-ce qui fait sa supériorité par rapport à tout ce que l'on peut doser en matière de peroxydation lipidique ?

D'abord, c'est un composé qui se forme *in vivo* et *in situ*. Les radicaux oxygénés viennent attaquer la molécule d'acide arachidonique à l'intérieur de la ceinture membranaire. L'isoprostane F2 alpha est alors libérée de son phospholipide par une phospholipase. Après libération dans la circulation, l'isoprostane est excrétée dans les urines sous forme libre ou sous forme de métabolite. C'est donc un marqueur *in situ*. On ne peut pas penser que l'isoprostane F2 alpha puisse venir d'une autre structure que la membrane de la cellule

des structures cellulaires d'enveloppe des LDL.

Ensuite, l'isoprostane F2 alpha n'est pas un simple témoin. C'est un acteur de la maladie athéromateuse. On sait maintenant que l'isoprostane F2 alpha peut favoriser l'agrégation plaquettaire. Par ailleurs, elle possède un récepteur spécifique dans l'organisme, celui de la thromboxane A2, et peut agir sur ce récep-

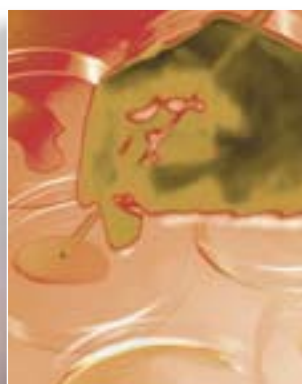
teur en favorisant la multiplication des fibres lisses de la média. Or on sait que cette multiplication est une étape clé de l'athérogenèse. Cette isoprostane F2 alpha peut être simplement dosée dans une urine du réveil. Son intérêt est donc sa formation *in situ* et également le fait qu'elle soit un acteur de la maladie athéromateuse et pas seulement un témoin.

# Le malonyl-dialdéhyde

Le malonyl-dialdéhyde, nous le dosons depuis 15 ans. C'est un dosage que l'on fait en chromatographie. Il est en effet important d'avoir une technique séparative. Le réactif que l'on fait réagir dans le plasma pour mettre en évidence le malonyl-dialdéhyde peut aussi reconnaître d'autres molécules comme des prostaglandines, des sucres... qui peuvent donner des réactions. La chromatographie est une technique d'abord séparative qui permet de doser uniquement cette molécule très carbonée qu'est le malonyl-dialdéhyde.

C'est un excellent marqueur de la peroxydation lipidique mais ce n'est pas un acteur de la maladie athéro-

mateuse. Il peut se doser dans le plasma et également dans l'urine. Dans le second cas, la fiabilité des résultats est un peu discutée, à la différence de l'isoprostane F2 alpha dont le dosage dans l'urine est actuellement considéré comme le meilleur marqueur de la peroxydation.



## Qu'est-ce que l'allantoïne ?

On recommande souvent, notamment en médecine du vieillissement, à des gens qui ont cessé d'en faire de reprendre une activité physique. La préoccupation est de se demander : « Est-ce que la reprise de l'exercice physique ne va pas majorer les dommages oxydatifs ? Est-ce que je ne vais pas

induire un stress oxydant et accélérer le vieillissement ? » Nous savons que les sportifs professionnels de très haut niveau ont un stress oxydant accru et très souvent, pour certains, connaissent un vieillissement accéléré.

Que se passe-t-il lorsque l'on fait un effort musculaire intense ? Le muscle peut consommer jusqu'à 200 fois plus d'oxygène que lorsqu'il est au repos. Lorsqu'il a consommé cet oxygène, même si les mitochondries sont plus grosses et mieux protégées, une explosion va se produire à l'intérieur de la cellule musculaire avec notamment des anions superoxyde et des ROS, les espèces oxygénées réactives. Le muscle, les infrastructures musculaires risquent d'être menacés par cette agression. À ce moment-là, le muscle va importer de l'acide urique. On le montre par des études très fines en faisant des prises de sang juste après l'effort musculaire et on observe que l'uricémie diminue.

Cet acide urique qui est un puissant antioxydant va engager un combat contre ces espèces oxygénées. De ce combat va sortir l'allantoïne. En effet, l'acide urique piège efficacement le radical hydroxyle puis se transforme après réaction en allantoïne. Celle-ci va être relarguée dans le plasma, puis passe dans l'urine. Nous avons donc, à travers l'allantoïne, formée spécifiquement dans le secteur hydrophile de la cellule, encore plus exclusivement dans le muscle après l'effort, un marqueur du dommage oxydatif dans la cellule musculaire liée à l'effort de l'exercice physique.

## L'allantoïne

C'est un autre marqueur que nous sommes pratiquement les seuls à avoir développé en Europe.

Pratiquement tous les êtres du monde vivant catabolisent leurs acides nucléiques, notamment les purines, en allantoïne. Nous, les primates, sommes les seuls à cataboliser les purines en acide urique. Nous le faisons depuis

quelques millions d'années parce que nous avons perdu

l'uricase, une enzyme

qui transformait l'acide urique en allantoïne, molécule beaucoup plus soluble. Cette évolution a bloqué notre dégradation nucléaire à l'acide urique, autrefois un déchet métabolique, mais en fait un puissant antioxydant. D'après certains auteurs, cette évolution a permis le doublement de notre espérance de vie.





# L'ADMA

## (asymmetric dimethylarginin)

Ce que j'ai dit au niveau du stress oxydant est encore plus vrai au niveau du stress microradicalaire, c'est-à-dire au niveau du stress induit par les effets réactifs des dérivés de l'azote. En réalité ce n'est pas aussi simple parce que NO est un peu comme Janus. Il est bénéfique et il est néfaste. NO est bénéfique dans certains secteurs géographiques de l'organisme, dans certaines conditions. Il peut être délétère dans d'autres.

Par exemple, lorsque vous avez une surproduction d'anions superoxyde, NO est dévoyé dans la formation de peroxyde nitrite. Il y a quelques semaines, nous avons mis au point un nouveau marqueur indirect du stress oxydant et de NO. C'est l'ADMA ou asymmetric dimethylarginin, en anglais.

C'est un composé étudié déjà depuis cinq ou six ans à travers le monde, qui

culaire des plaquettes et des éléments inflammatoires circulants à la paroi ainsi que la multiplication des fibrocytes de l'intima et il dilate les vaisseaux. Donc, dans ce cas, il exerce une action bénéfique.

L'organisme génère malheureusement un composé, l'ADMA, dérivé de protéines cellulaires. Des protéines spécifiques contenant de l'ADMA sont méthylées. C'est notamment le cas de l'arginine. La méthylation de ces protéines est indispensable pour qu'elles exercent leurs activités physiologiques. Lorsqu'elles sont dégradées, elles libèrent ce fameux ADMA. C'est un régulateur endogène de la NO synthase nécessaire à la production de l'acide nitrique. L'ADMA va inhiber cette NO synthase qui nous est profitable et permet de nous protéger de l'athérome. Plus le taux d'ADMA s'élève, plus la production de NO diminue.



## Qu'est-ce qui provoque l'élévation de l'ADMA ?

peut probablement aussi être dosé dans l'urine bien qu'il soit dégradé en d'autres composés.

Lorsque nous nous penchons sur l'effet de NO sur la paroi vasculaire, nous voyons qu'il peut diffuser dans les nerfs vasculaires ou dans la paroi. C'est un puissant protecteur contre l'athérogenèse. C'est un puissant protecteur vasculaire.

Produit en quantité équilibrée, sans excès de radicaux superoxydes, dans la paroi vasculaire, le NO diminue l'agrégation plaquettaire, l'adhésion à la paroi vas-

culaire. Dans la paroi vasculaire existe une enzyme, la DDAH, diméthylarginine diméthylaminohydrolase, qui détruit l'ADMA. Elle est très vulnérable face aux radicaux libres. La diminution des niveaux de la DDAH provoquée par le stress oxydant va permettre l'augmentation du niveau de l'ADMA, une inhibition accrue de la NO synthase et, par suite, une diminution de la production de NO au niveau vasculaire. Cela a pour conséquences vasospasmes, hypertension et accélération du processus d'athérogenèse.

## Jus de canneberge et infections intestinales

Voyant le nombre croissant d'études montrant son intérêt dans le traitement des infections urinaires chez les femmes, des chercheurs du St Francis College de Brooklyn à New York ont décidé d'examiner le pouvoir du jus de canneberge sur les infections virales intestinales.

Ils ont testé les effets du jus de canneberge sur des rotavirus SA-11 de singe (SA-11) et sur des réovirus intestinaux. Le traitement du SA-11 avec le jus de canneberge a empêché le virus de s'attacher aux globules rouges ou d'infecter les cellules de l'hôte. Les chercheurs en ont conclu que leur étude permettait de supposer un effet antiviral induit par le jus de canneberge sur des agents viraux responsables de maladies intestinales spécifiquement sélectionnés chez des animaux.

(Meeting of the American Society for Microbiology, Atlanta, June 2005.)



## DHEA et sensibilité à l'insuline

Un traitement substitutif avec 50 mg de DHEA de douze semaines chez des femmes ayant une insuffisance surrénalienne a significativement amélioré leur état tout en augmentant leur sensibilité à l'insuline, suggérant que la DHEA pourrait jouer un rôle dans la prévention du diabète.

Cette étude en double aveugle a porté sur 28 femmes avec une insuffisance surrénalienne et a duré 12 semaines.

(*Physician's Weekly*, May 16, 2005, vol. XXII, n° 19.)



Au sein de Probiox, une spin-off de l'université de Liège, il nous est apparu intéressant de mettre notre connaissance scientifique au service du monde médical en élaborant des bilans de stress oxydant qui devraient permettre de répondre notamment à certaines questions comme :

- ▶ le patient présente-t-il des déficits en antioxydants ou en oligo-éléments ?
- ▶ si oui, quelle sera la meilleure stratégie pour corriger le statut de stress oxydant ?
- ▶ quels seront les effets réels de cette correction sur la concentration plasmatique des antioxydants et des dommages oxydatifs au niveau des divers substrats biologiques ?
- ▶ le patient présente-t-il des facteurs de risques cardio-vasculaires autres que le cholestérol et liés à la formation excessive de dérivés toxiques de l'oxygène ?
- ▶ quelles sont les origines possibles de la présence d'un stress oxydant ?
- ▶ etc...

## L'approche scientifique de Probiox<sup>2</sup>

J. Pincemail

Laboratoire Probiox – Liège

### Un traitement soigné des échantillons

Le traitement des échantillons sanguins est très important. La plupart des dosages proposés pour évaluer un stress oxydant sont très sensibles aux conditions de préservation des échantillons. Ainsi, si vous gardez votre échantillon à +4 °C, vous perdez près de 50 % de votre vitamine C. Or il existe des rapports de concentration bien précis entre la vitamine C, la vitamine E, la vitamine A, etc. Imaginez un instant un échantillon sanguin dans lequel il n'y a plus de vitamine C. Cela aura bien sûr des répercussions sur les taux plasmatiques des autres antioxydants. D'où la nécessité de traiter les échantillons selon des règles bien spécifiques incluant notamment que les échantillons de sang soient immédiatement centrifugés, puis de congeler le plasma à -20 °C.

### Quels paramètres choisir ?

Actuellement, plus de 80 marqueurs sont potentiellement proposés dont seulement une bonne trentaine est réalisable dans les conditions usuelles de la routine clinique. Chaque technique a ses propres limites et ses propres sensibilités. Le stress oxydant est un phénomène beaucoup trop complexe pour être mis en évidence par une seule méthode aussi simple ou aussi compliquée soit-elle.

On propose souvent la capacité antioxydante totale qui n'est qu'un reflet très pâle de ce qui peut se passer au niveau de la concentration plasmatique en antioxydants. Ce test consiste à évaluer la capacité que possède le sang complet ou le plasma à inhiber la production d'espèces oxygénées réactives générées par un système *in vitro*. C'est une méthode de

screening qui est l'addition des activités individuelles de chaque antioxydant présent dans ces milieux biologiques. Depuis peu, des méthodes très rapides permettant un dosage en quelques minutes utilisent la chimioluminescence. Elles permettent de différencier spécifiquement la capacité antioxydante totale du plasma due aux antioxydants lipophiles et hydrophiles. Cependant, l'interprétation des résultats doit se faire avec prudence. Le test reflète en effet souvent le taux circulant en acide urique, l'antioxydant possédant la réactivité la plus constante aux espèces oxygénées réactives.

Selon le choix de la méthode, la capacité antioxydante totale peut être sur ou sous-estimée, voire même non corrélée aux conditions du stress oxydant.

2. D'après une conférence à la 3<sup>e</sup> Journée nationale de la Société française de médecine et de physiologie du vieillissement – samedi 18 juin 2005 – groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Paris.

## Nécessité d'une batterie de tests

Je pense qu'il faut pratiquer un ensemble d'analyses. Nous essayons de proposer en fait un ensemble d'analyses s'appuyant à la fois sur la mesure des antioxydants, la détermination des oligo-éléments, l'analyse du statut sanguin en fer et la mise en évidence des dommages oxydatifs au niveau de différents substrats. On ne peut pas établir un bilan du stress oxydant simplement en dosant les antioxydants. Il faut en effet également regarder les marqueurs du stress oxydant qui peuvent avoir de l'importance et jouer sur l'oxydation des lipides, particulièrement au niveau des LDL. On s'intéresse aussi au métabolisme du fer puisque le fer est un élément important qui va augmenter la production des espèces réactives de l'oxygène. D'autres éléments sont potentiellement des substrats qui peuvent contribuer à augmen-

ter le stress oxydant. Je pense, entre autres, au glucose. Il s'oxyde très rapidement et va augmenter l'oxydation. Mesurer le glucose est un élément qui va permettre de mieux étudier le stress oxydant. Le profil des acides gras a son importance également. Les acides gras de type oméga-3 sont les plus importants et ce sont des molécules hautement oxydables.

## Des bilans adaptés

Nous avons pris conscience de la nécessité de réaliser des bilans antioxydants adaptés à la situation pathologique envisagée et cela selon des critères objectifs de la littérature. L'analyse de la littérature montre que certains marqueurs, parmi les quelque 80 actuellement disponibles, sont plus pertinents que d'autres selon les situations pathologiques.

Nous avons donc développé des bilans de stress oxydants spécifiquement adaptés à diverses pathologies ou situations physiologiques dans lesquelles le stress oxydant est susceptible d'être impliqué (sport intensif, maladies cardio-vasculaires, cancer, diabète, dialyse, bien vieillir...).

En d'autres termes, selon la pathologie, on ne va pas s'intéresser aux mêmes types de marqueurs. On s'intéressera par exemple, dans le risque cardio-vasculaire, aux LDL oxydées et aux anticorps contre LDL oxydées. Ce qui n'a pas d'intérêt si vous vous intéressez à un problème de cancer.

Ces bilans établis, ils peuvent être efficaces et aussi évoluer dans le temps en fonction des données de la littérature.

Reste à interpréter ces données. Un autre problème est celui des valeurs de référence, le type de matrice et la représentation graphique des résultats.

Les laboratoires proposent généralement leurs propres valeurs basées sur des patients. Je pense qu'il faut avoir une autre approche et établir des valeurs normales sur des populations saines et faire des vérifications très régulières de ces valeurs normales de référence. Il faut aussi comparer ces données avec la littérature et surtout les comparer en fonction des matrices utilisées. Par exemple, un taux plasmatique de sélénium n'a rien à voir avec un taux dans le sérum. Si vous essayez d'interpréter un taux plasmatique de sélénium par rapport à des études faites sur du sérum, cela n'a pas du tout la même signification.

## Bulletin d'abonnement

- La lettre d'information *Nutranews* est éditée par la Fondation pour le libre choix (FLC).
- La FLC a pour objet d'informer et d'éduquer le public dans les domaines de la nutrition et de la santé préventive.
- *Nutranews* paraît 12 fois par an.

Communauté européenne et Suisse : 30 euros  
Autres pays et Outre-mer : 38 euros

**Abonnement de soutien**  
montant supérieur, à votre convenance

**Coupon à retourner à**  
Nutranews - BP 30512 - 57 109 THIONVILLE CEDEX

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Pays : \_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

E-mail : \_\_\_\_\_





Notre histoire a commencé en 1987-1988. Nous avons travaillé sur le stress oxydatif en liaison avec toutes les études que nous avons faites sur les protéines oxydées. Nous avons été demandés, au niveau de la NASA, pour essayer de mettre au point un test biologique qui soit un test global de défense antiradicalaire. À l'époque nous réfléchissions sur des tests non spécifiques parce que notre origine était d'être pionniers en chromatographie en phase gazeuse et en spectrographie de masse. Nous avons donc démarré une approche sur le suivi biologique des cosmonautes.

# Le test KRL : un test biologique de mesure du potentiel global de défenses antiradicalaires<sup>1</sup>

**D<sup>r</sup> Michel Prost**

Laboratoire Spiral/Kirial International,  
Courtenon

## Pourquoi un test global ?

Parce qu'il y avait une deuxième mission en dehors des cosmonautes. C'était un problème de coût de revient pour un suivi de population. Il faut effectivement pouvoir multiplier avec des tests peu chers les analyses de population, en particulier dans des zones polluées ou des zones à risque. Un test global est nécessaire car si on multiplie le nombre de tests spécifiques, les résultats n'apporteront jamais une réponse qui tienne compte des nombreuses

variables mises en jeu simultanément chez l'être vivant dans sa défense antiradicalaire.

On tient bien évidemment compte de l'ensemble de la nutrition également puisque lorsque l'on parle de la chaîne du vivant, que ce soit du sol, de l'agriculture, de l'élevage... dans la transformation agro-alimentaire, on multiplie le nombre de facteurs et de molécules et cela vient encore compliquer le problème.

Nous avons d'ailleurs développé un pool de compétitivité qui s'appelle Vitagora où nous intégrons tous ces éléments et, en particulier, les pesticides. Nous avons là affaire à des groupes prooxydants et il y a une dérive globale au niveau des allergies, notamment parce que la défense antiradicalaire globale est complètement dépassée à l'heure actuelle ou tout au moins amoindrie.

Il ne faut pas voir l'ensemble des protections cellulaires de façon séparée mais intégrées les unes par rapport aux autres. L'ensemble de la protection de la membrane est dynamique au niveau de la cellule. Tous les dosages spécifiques hors cellules ont leur valeur mais ne peuvent pas compléter cet élément supplémentaire de l'approche globale. L'approche enzymatique doit également être envisagée et on en tient compte dans ce test.

Le test KRL permet de contrôler l'homéostasie des défenses antiradicalaires ou, en d'autres termes, l'équilibre qui doit exister entre la production de radicaux libres et la défense antiradicalaire globale.

1. D'après une conférence à la 3e Journée nationale de la Société française de médecine et de physiologie du vieillissement – samedi 18 juin 2005 – groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Paris.



# Le principe du test

Pour ce test KRL, nous travaillons bien évidemment sur le sang, l'érythrocyte étant prélevé dans le cadre du sang total. On va travailler à la fois sur le sang total et sur l'érythrocyte. La différence étant globalement la défense antiradicalaire plasmatique. On génère une attaque radicalaire sur cet échantillon parfaitement ciblée, standardisée et progressive. On peut bien sûr avoir plusieurs générateurs de radicaux libres sachant qu'après l'ensemble des systèmes se met en place.

Tous les systèmes enzymatiques et chimiques intra et extra-cellulaires se mobilisent pour protéger l'intégrité des cellules jusqu'à leur lyse. La résistance du sang à l'attaque radicalaire est exprimée par le temps nécessaire à la lyse de 50 % des cellules. Il a été démontré que ces mesures de résistance antiradicalaires sont représentatives du potentiel global.

Une étude de supplémentation chez des sujets âgés a été réalisée juste avant Suvimax, et avec des doses très basses. Un groupe a reçu une supplémentation vitaminique pendant six semaines à des doses normales. On voit dans les résultats du test KRL que le groupe supplémenté a des défenses antiradicalaires bien supérieures à celles du groupe placebo.

Nous avons effectué le test chez des donneurs de sang en bonne santé. Nous avons demandé s'ils s'étaient exposés ou non au soleil. Les résultats ont montré des défenses antiradicalaires diminuées chez les sujets qui s'étaient exposés.

Le test KRL reflète donc de façon globale le potentiel de défense d'un individu vis-à-vis de l'agression des radicaux libres qui sont impliqués dans de nom-

breuses pathologies. Il permet donc d'appréhender de façon préventive à une pathologie le glissement du capital de défense de l'individu vers une valeur basse pré-pathologique qui tient compte de tous les facteurs positifs (vitamines, capital enzymatique de défense...) ou négatifs (tabagisme, alcoolisme, stress, déséquilibre de l'alimentation, pollution, etc.).

Il permet également de suivre l'évolution positive ou négative d'une prescription sur l'état de défense de l'individu face aux radicaux libres. Il tient compte des prédispositions génétiques, des habitudes alimentaires, du mode de vie, des facteurs environnementaux et de situations d'agressions connues ou inconnues. Il se présente donc comme un test de première intention pour la médecine préventive, d'entretien ou de dépistage comme pour le suivi thérapeutique.



## Aidez NUTRANEWS à remplir sa mission !

■ Chaque mois, Nutranews fait le point sur les dernières recherches internationales concernant la supplémentation nutritionnelle et la santé préventive. Plusieurs milliers de praticiens de santé reçoivent déjà Nutranews chaque mois.

■ Aidez-nous à diffuser ces informations indispensables.

Si votre thérapeute ou votre pharmacien sont susceptibles d'être intéressés par Nutranews, communiquez-nous leurs coordonnées et nous leur enverrons Nutranews de votre part, gratuitement, pendant 6 mois.



### Vos coordonnées

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

E-mail : \_\_\_\_\_

### Les coordonnées du ou des intéressés

Nom : \_\_\_\_\_

Prénom : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

E-mail : \_\_\_\_\_

**NUTRANEWS**  
Science, Nutrition, Prévention et Santé

**NUTRANEWS**  
Science, Nutrition, Prévention et Santé

# Ginseng et cerveau

Il y a deux ans, un petit essai chinois avait fait état du fait qu'un composant du ginseng améliorait la mémoire de personnes souffrant de démence induite par un accident cérébro-vasculaire.

Dans une nouvelle étude, une équipe du Baylor College of Medicine de Houston aux États-Unis a examiné une forme purifiée du ginseng, dans laquelle les principes actifs avaient été concentrés, pour savoir si elle pouvait protéger des rats contre les effets d'une toxine causant de sévères troubles des mouvements et une perte de neurones. Le produit chimique utilisé a été défini pour mimer un processus dégénératif rencontré dans la maladie de Huntington mais le modèle de rat pouvait également correspondre à d'autres maladies dégénératives, comme la maladie de Parkinson.

Les rats ont reçu un extrait de ginseng purifié riche en ginsénosides Rb(1), Rb(3) ou Rd, ou une préparation à base de racine entière de ginseng américain. Un troisième groupe a reçu une préparation de poudre de tige et de feuille de ginseng qui contient une concentration plus importante que la poudre de racine.

Les résultats ont montré que l'extrait concentré avait la plus grande efficacité. Il réduisait significativement les troubles moteurs induits et la perte cellulaire dans le striatum. Il prévenait également complètement toute mortalité.

Les animaux ayant reçu la préparation de poudre de feuille et de tige ont gagné une certaine

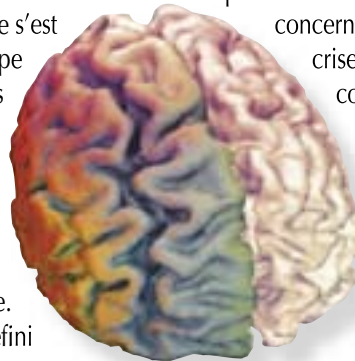
protection – une amélioration du score de comportement et moins de lésions dans le striatum. Par contre, un prétraitement avec une préparation fabriquée à partir de la racine entière de ginseng n'a eu aucun effet protecteur et a même augmenté la mortalité.

(*Annals of Neurology*, June 2005, vol. 57, p.642-648.)



# CoQ10 et migraines chroniques

Quarante-deux personnes souffrant de migraines ont été tirées au sort pour recevoir 100 mg de CoQ10 trois fois par jour pendant trois mois ou un placebo. Dans le groupe supplémenté, la fréquence des crises a diminué progressivement alors qu'aucun changement ne s'est manifesté dans le groupe sous placebo. Au cours du troisième mois, la différence de fréquence des crises de migraine entre le groupe placebo et celui prenant de la CoQ10 était significative. Le taux de réponse (défini



par la proportion de participants expérimentant une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises) était de 47,6 % dans le groupe ayant pris de la CoQ10 et de 14 % dans le groupe placebo. Il n'y a par contre pas eu de différence entre les deux groupes concernant la durée et la sévérité des crises de migraine. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour déterminer la dose de CoQ10 la plus efficace et si une association avec du magnésium et de la riboflavine peut améliorer ses effets.

(*Neurology*, 2005 ; 64 : 713-5.)

# Curcuma et cancer du sein

Dans de précédentes études de laboratoire, on a déjà montré que le curcuma (le safran), une épice utilisée dans le curry, pouvait prévenir la formation des tumeurs. Une forte consommation de curcumine avait également été reliée dans des études épidémiologiques à un plus faible taux de cancer du sein, de la prostate, du poumon et du côlon. Une nouvelle recherche a été conduite par une équipe du département des traitements expérimentaux de l'université du Texas.

Bharat Aggawal et son équipe ont injecté à des souris des cellules humaines de cancer du sein et ont ensuite enlevé les tumeurs pour simuler une mastectomie. Ensuite, les animaux ont été répartis en quatre groupes qui ont reçu soit aucun traitement additionnel, soit de la curcumine seule, soit un médicament anticancéreux, la paclitaxel (Taxol), ou de la curcumine associée au Taxol.

Cinq semaines plus tard, le cancer s'était étendu jusqu'aux poumons dans les quatre groupes. Cependant, les deux groupes ayant reçu de la curcumine se portaient mieux. Seule, la moitié des animaux du groupe ne recevant que la curcumine et

seulement 22 % de ceux ayant reçu la curcumine associée au Taxol ont développé des tumeurs dans les poumons contre 75 % des animaux ayant pris le Taxol et 95 % de ceux sous placebo.

Pour confirmer ces résultats, les chercheurs ont répété ce test en laissant les cancers devenir un petit peu plus gros avant de les enlever. Après cinq semaines de traitement, la moitié des souris prenant de la curcumine ou de la curcumine associée au Taxol avaient un cancer des poumons.

Bharat Aggawal a commenté ainsi ses résultats : « La curcumine s'oppose aux facteurs de transcription qui sont comme des maîtres interrupteurs. Les facteurs de transcription régulent tous les gènes nécessaires à la formation d'une tumeur. Lorsque nous les fermons, nous arrêtons certains gènes impliqués dans la croissance et l'invasion des cellules cancéreuses. »

(Étude financée par le programme de recherche sur le cancer du sein du département américain de la défense.)

