

# NUTRA NEWS

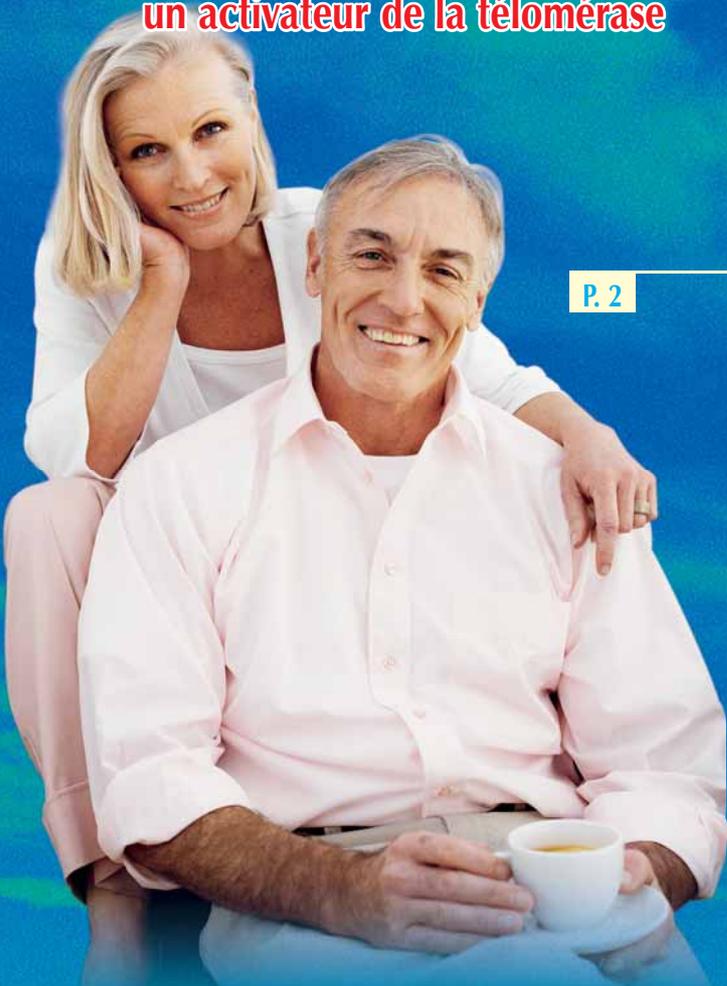
JUIN

Science, Nutrition, Prévention et Santé

2011

## Téломères, télomérase et vieillissement

L'astragaloside IV,  
un activateur de la télomérase



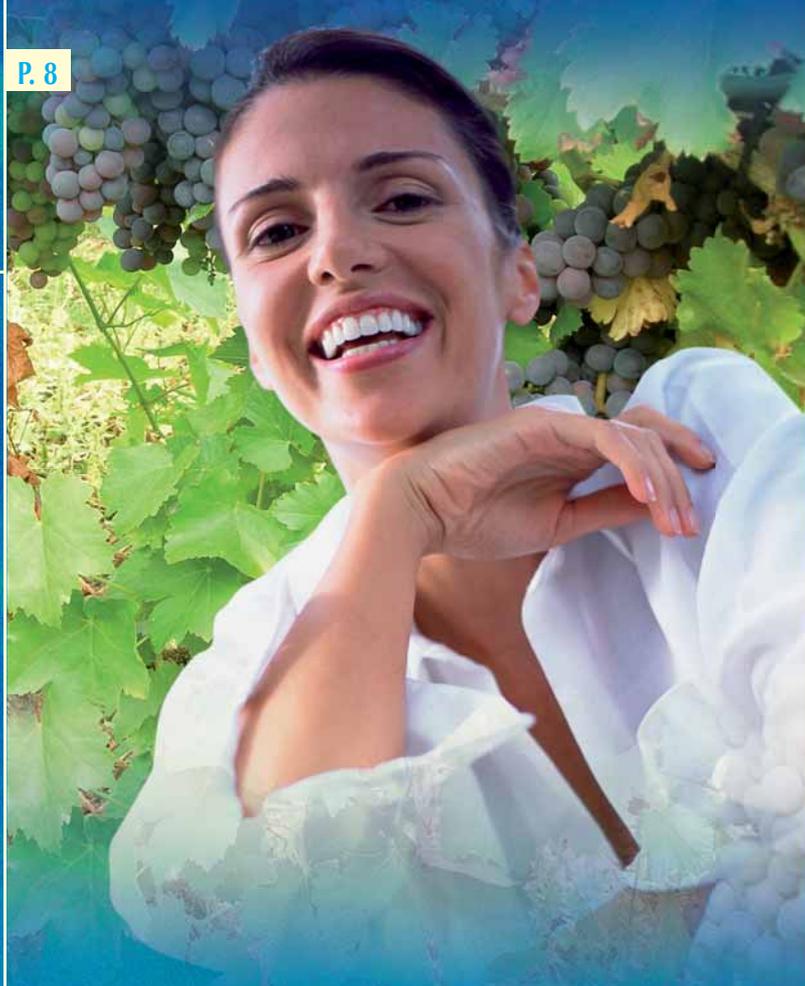
P. 2

Dans la littérature scientifique, l'implication de la télomérase dans l'immortalité cellulaire est maintenant bien établie. En laboratoire, dans les boîtes de Pétri, l'introduction de télomérase dans des cultures cellulaires humaines transforme des cellules qui autrement seraient mortelles en cellules immortelles.

À la suite de ces découvertes, quelques petites molécules actives de la télomérase ont été développées pour être utilisées dans le traitement du vieillissement cellulaire. Certaines sont extraites de l'astragale (*Astragalus membranaceus*).

## Des nutriments imitent les effets de la restriction calorique sur la longévité...

P. 8



Des travaux scientifiques ont montré que la restriction calorique peut permettre d'augmenter l'espérance de vie. Des recherches ont ensuite été réalisées pour essayer de trouver une alternative à la restriction calorique. Elles ont permis d'observer que des nutriments dont notamment, le resvératrol, le pterostilbène, la quercétine et les polyphénols, imitent les effets de la restriction calorique et peuvent donc avoir une incidence bénéfique sur l'espérance de vie.

# Télomères, télomérase et vieillissement

## L'astragaloside IV, un activateur de la télomérase

Dans la littérature scientifique, l'implication de la télomérase dans l'immortalité cellulaire est maintenant bien établie. En laboratoire, dans les boîtes de Pétri, l'introduction de télomérase dans des cultures cellulaires humaines transforme des cellules qui autrement seraient mortelles en cellules immortelles.

À la suite de ces découvertes, quelques petites molécules activatrices de la télomérase ont été développées pour être utilisées dans le traitement du vieillissement cellulaire. Certaines sont extraites de l'astragale (*Astragalus membranaceus*).



2

Les télomères, du grec *telos* (fin) et *meros* (partie) constituent la structure coiffant l'extrémité du double brin d'ADN des chromosomes. Ils sont constitués de séquences nucléotidiques répétées, de type TTAGGG, allant de un à quelques dizaines de kilobase(s). Ces séquences télomériques protègent le génome d'une perte d'information due à un raccourcissement progressif des chromosomes à chaque division cellulaire. Elles protègent

également les extrémités naturelles des chromosomes contre les fusions bout à bout et les recombinaisons qui pourraient être provoquées par les systèmes de réparation de l'ADN.

Le rôle des télomères a été deviné dès les années 1930 mais ce n'est que dans les années 1980 que ce mécanisme de protection a été décrypté.

De nombreuses études ont montré que la longueur des télomères présents dans les lymphocytes humains raccourcit progressivement avec le passage des années. Les télomères les plus courts sont observés chez les octogénaires (4 000 à 6 000 paires de bases) alors que chez les nouveau-nés, la longueur des télomères oscille entre 8 000 et 12 000 pb.

En fait, l'ADN d'un télomère se raccourcit à chaque division cellulaire, car la réplication des extrémités d'une molécule d'ADN linéaire est incomplète. Lorsque les télomères atteignent de cette façon une taille critique, la cellule entre en sénescence.

Les télomères agissent comme une horloge biologique régissant la durée de vie des cellules. C'est le biologiste russe Aleksëï Olovnikov qui a pour la première fois émis l'hypothèse que la durée de vie maximale des cellules en culture (limite de Hayflick) est corrélée à la perte progressive de séquences télomériques. Cette théorie est connue sous le nom de théorie télomérique du vieillissement.

En 1985, Elisabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak identifient la télomérase. C'est une enzyme de type transcriptase\* inverse, capable d'inverser ce processus de dégradation des télomères. Leur travail est récompensé en 2009 par un prix Nobel de physiologie et médecine. Les télomérases assurent la synthèse et la croissance des télomères<sup>1</sup>. La télomérase a d'autres fonctions, découvertes plus récemment. Elle intervient notamment dans la prolifération, la protection contre l'apoptose, la différenciation ou la réparation de l'ADN.

## SOMMAIRE

Télomères, télomérase et vieillissement  
L'astragaloside IV, un activateur  
de la télomérase 2

Des nutriments imitent les effets  
de la restriction calorique  
sur la longévité... 8

Nouvelles de la recherche 16

\* Une transcriptase inverse est une enzyme permettant la synthèse de l'ADN à partir de l'ARN.

## La télomérase n'est pas active dans toutes les cellules

La question d'un rôle éventuel du raccourcissement des chromosomes dans le vieillissement est soulevée pour la première fois en 1986 par Howard Cooke, chercheur au Medical Research Council de Cambridge. Il mesure, et c'est une première, les télomères présents à l'extrémité de chromosomes humains. Examinant les télomères des chromosomes sexuels, il s'aperçoit qu'ils sont plus longs dans les cellules germinales que dans celles des autres tissus de l'organisme ou, en d'autres termes, dans les cellules somatiques (terme provenant du grec *sômatikos*, du corps). Cook suppose que la télomérase, récemment identifiée, n'est peut-être pas active dans les cellules somatiques humaines normales. Une érosion de leur ADN télomérique expliquant dans ce cas le raccourcissement qu'il a auparavant observé dans des cellules sanguines.

Au début des années 1990, une relation très importante est observée entre les capacités prolifératives des cellules primaires humaines (des cellules fraîchement prélevées sur un organisme ayant

généralement une durée de vie limitée) en culture et la longueur de leurs télomères. Plus leurs télomères sont longs et plus le nombre de divisions cellulaires effectuées par la cellule est important.



## Télomères, télomérase et vieillissement

Les cellules normales, contrairement aux lignées cellulaires tumorales, ne se divisent pas indéfiniment. La limite des capacités de prolifération conduit à un arrêt permanent du cycle cellulaire par un processus appelé sénescence répllicative. Cette sénescence aurait des effets secondaires nuisibles contribuant aux perturba-

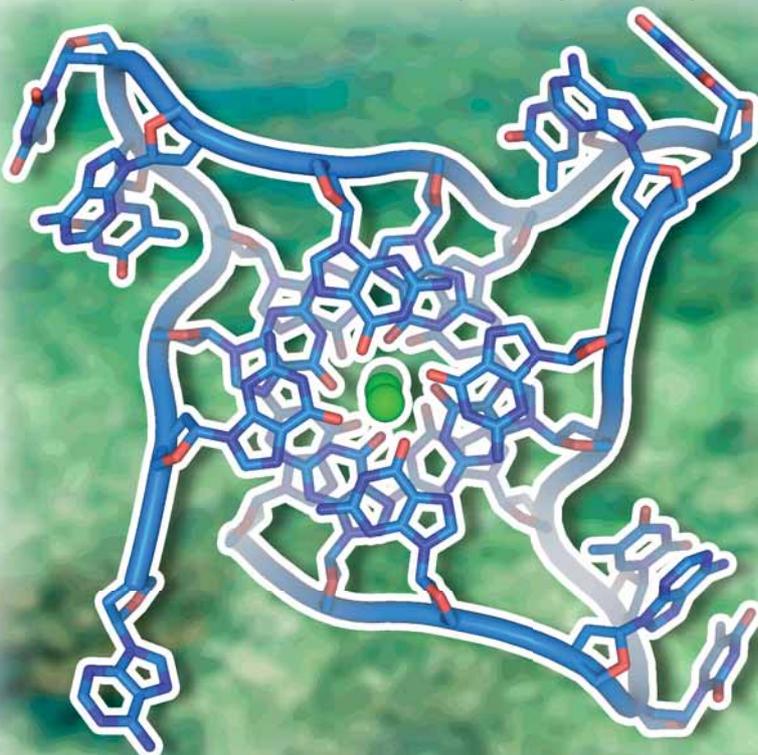
tions que l'on voit progressivement apparaître avec le vieillissement.

La formation de l'organisme se fait, au cours du développement embryonnaire, à travers un grand nombre de divisions cellulaires pour lesquelles l'intervention de la télomérase est indispensable. Cette enzyme, composée d'une protéine et d'un

ARN, reconstitue l'extrémité des chromosomes. Elle est activée pendant tout le développement fœtal et protège les télomères durant cette période vitale de l'expansion cellulaire.

Mais, comme Cook le supposait, la plupart des cellules somatiques de l'homme ne possèdent pas de télomérase active. Dès la naissance<sup>2</sup>, on observe dans la plupart des tissus une réduction de l'expression de la télomérase. La télomérase est présente dans les cellules de la lignée germinale et dans certaines cellules souches somatiques mais est absente ou en très faible quantité dans la plupart des cellules somatiques adultes. On détecte une activité de la télomérase dans les cellules sexuelles.

Toutes les cellules souches somatiques adultes semblent capables d'activer la télomérase au cours de la régénération de tissus. Mais ces périodes d'activation sont insuffisantes pour prévenir la perte de télomère corrélée à une diminution de la capacité d'activer la télomérase au cours du vieillissement et en cas de stress. De plus, ce dernier peut accélérer la perte de télomère en accroissant le renouvellement cellulaire et la quantité de télomère perdue par division cellulaire.



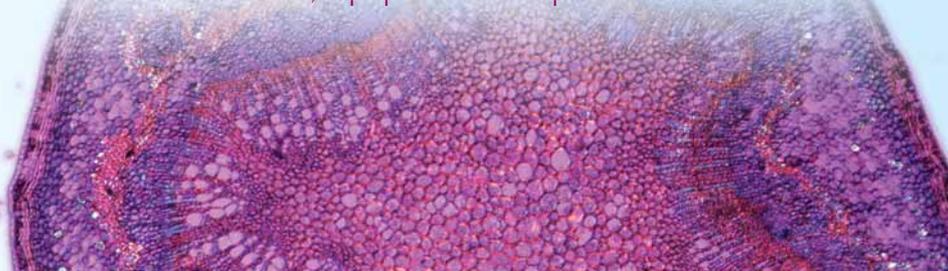
## L'implication du stress sur l'activité de la télomérase

En 2004, une étude<sup>3</sup> avait montré que le stress chronique a également un effet sur la longueur des télomères. Une étude plus récente explique de quelle façon cela se produit. Des chercheurs de l'université de Californie, à Los Angeles, ont étudié des lymphocytes provenant de donneurs sains (hommes et femmes) âgés de 25 à 55 ans. Les cellules ont été traitées avec différentes concentrations de cortisol, l'hormone libérée par l'organisme lorsqu'il est soumis à un stress, ou avec du DMSO (comme témoin). Au bout de trois jours, les cultures traitées avec du cortisol avaient moins de cellules que les cultures témoin. Alors que le traitement avec une concentration de cortisol équivalente à celle trouvée normalement chez l'homme n'avait aucun effet

sur l'activité de la télomérase, des concentrations comparables à celles retrouvées dans un organisme soumis au stress ont réduit l'activité de la télomérase jusqu'à 50 % par rapport à celle mesurée dans les cultures témoin.

Cette découverte explique de quelle façon le stress réduit la télomérase, accélérant ainsi le vieillissement cellulaire à travers un accroissement de la production du cortisol. Le Dr Effros, l'un des chercheurs auteurs de cette étude, expliquait :

« Lorsque le corps est soumis à un stress, il stimule la production de cortisol pour soutenir une réponse à ce stress qui affaiblit le système immunitaire. Nous testons des voies thérapeutiques pour renforcer le niveau de télomérase afin d'aider le système immunitaire à se protéger des effets du cortisol. Si nous y parvenons, un jour une pilule pourrait être créée pour renforcer la capacité du système immunitaire à supporter un stress émotionnel chronique. »



4

Le raccourcissement des télomères a été étudié sur des cultures de cellules humaines, dans des maladies génétiques présentant une mutation de la télomérase et sur des modèles animaux de déficience en télomérase. Une usure constante des télomères est observée *in vitro* dans les cultures cellulaires sénescents (de 40 à 200 nucléotides par division) ou *in vivo* dans les tissus humains au cours du vieillissement de l'organisme (de 15 à 50 nucléotides par an). Chez la levure, cette relation entre un raccourcissement des télomères et la sénescence cellulaire avait été démontrée : en inactivant le système d'entretien des télomères, on imposait aux cellules une durée de vie limitée.

Ces études soulignent une relation de cause à effet entre la perte de télomère, le vieillissement cellulaire, la diminution de la régénération cellulaire et la perte de fonction et de structure tissulaires. Des études épidémiologiques viennent soutenir cette relation de cause à effet en montrant, chez l'homme, que des télomères courts sont des facteurs de risque d'athérosclérose, d'hypertension, de maladie cardiovasculaire, d'Alzheimer, d'infections, de diabète, de fibrose, de syndrome métabolique, de cancers et influent sur la mortalité globale.

La longueur des télomères a été analysée chez 150 personnes âgées de 60 ans et plus<sup>4</sup>. Celles qui possédaient les télomères

les plus courts avaient une probabilité huit fois supérieure de mourir de maladie infectieuse et trois fois supérieure d'avoir une crise cardiaque. Les auteurs de l'étude expliquent ces résultats par le fait que les cellules immunitaires doivent se répliquer rapidement pour lutter contre une infection. Or, le raccourcissement des télomères entraînerait un ralentissement de la réplication, augmentant ainsi le risque d'infections.

Les télomères humains sont programmés pour se raccourcir d'environ 100 paires de bases par division cellulaire. Lorsque la perte totale atteint plusieurs milliers de bases, les cellules cessent de se diviser et entrent en sénescence.

## Télomérase et cancers

Le cancer est défini par l'immortalisation acquise de cellules dont la prolifération forme la tumeur primitive puis les métastases qui vont coloniser les autres tissus. Dans ces cellules tumorales, plusieurs mécanismes concourent à la réactivation de la télomérase et, par suite, au rallongement de l'extrémité des chromosomes. À la différence des cellules normales qui arrêtent de se diviser et entrent en sénescence, les cellules cancé-

reuses peuvent se diviser indéfiniment et sont décrites comme immortelles.

Alors, une question doit être posée : l'introduction de télomérase dans des cellules saines pourrait-elle les rendre malignes ? Selon des études publiées à la fin de 1999 dans le mensuel *Nature Genetics*<sup>5</sup>, il apparaît que non. Woodring Wright, de l'université du Texas, l'un des auteurs de ces travaux, a déclaré : « Nous démontrons clairement



que l'ajout de télomérase dans des cellules humaines en culture ne provoque pas leur évolution en cellules cancéreuses.» Au cours de ces travaux, l'équipe du Dr Wright est parvenue, en laboratoire, à multiplier des cellules humaines plus de deux cents fois au-delà de leur espérance normale de vie, sans provoquer l'apparition de cellules

cancéreuses. Ces cellules semblent indifférenciables des «jeunes cellules» et ne montrent aucun signe d'anomalie chromosomique ni d'aberration des points de contrôle du cycle cellulaire. Dans une étude parallèle, l'équipe du Dr Choy-Pik Chiu, de la société californienne Geron corporation, a constaté que l'ajout de

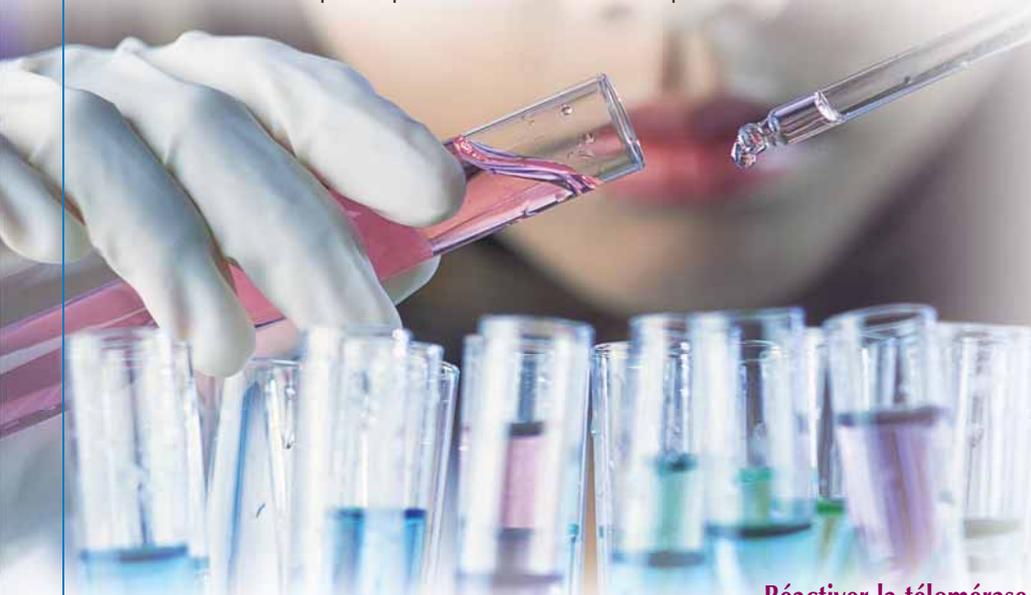
télomérase dans des cellules de souris ne provoquait pas de tumeurs malignes. Pour le Dr Wright, les anomalies observées dans les cellules cancéreuses sont dues à d'autres mutations, la télomérase permet simplement aux cellules de continuer à se multiplier. La télomérase ne semble donc pas oncogène.

### Forcer l'expression de la télomérase

La plupart des cellules somatiques humaines n'expriment pas la télomérase mais elles contiennent tous les autres composants de l'enzyme. La télomérase est constituée d'une sous-unité catalytique, hTERT, et d'une sous-unité ribonucléique, hTR. Cela veut dire que l'expression forcée

de la sous-unité transcriptase inverse de la télomérase humaine (hTERT) reconstitue l'activité de la télomérase. Andrea Bodnar et son équipe, de Geron Corporation, ont introduit le gène hTERT dans des cellules humaines primaires et ont étudié les capacités de prolifération de ces cellules ainsi

transformées. Ils ont observé un allongement des séquences télomériques. Le potentiel de croissance des cellules dotées de télomères artificiellement allongés s'est modifié de façon spectaculaire. Alors que des cellules primaires normales entrent en sénescence au bout d'un nombre bien défini de divisions, les cellules exprimant la télomérase ont continué de se diviser. Ces cellules primaires ont été cultivées pendant plus d'un an sans qu'apparaisse de signe évident de transformation cancéreuse. Elles ont conservé un caryotype normal et une morphologie juvénile. Ces expériences ont été réalisées sur des cellules de rétine, de prépuce et sur des cellules vasculaires. Les résultats ont été identiques sur ces trois types de cellules, laissant supposer que le raccourcissement des télomères joue un rôle universel dans la sénescence des cellules de l'homme<sup>6</sup>.



### Réactiver la télomérase renverse les processus de vieillissement

Une récente étude<sup>7</sup> sur des souris montre qu'en réactivant la télomérase il serait possible de renverser un vieillissement prématuré.

Lorsque des souris sont modifiées génétiquement pour manquer totalement de télomérase, leurs télomères, en quelques générations, deviennent progressivement plus courts. Ces animaux vieillissent beaucoup plus rapidement que des souris normales. Elles sont insuffisamment fertiles et souffrent de maladies liées au vieillissement telles que le diabète, l'ostéoporose ou la neurodégénération. Elles meurent également jeunes. Pour le Dr DePinho, ces données suggèrent l'idée que la perte de télomérase pourrait être un instigateur très important du processus de vieillissement. Pour regarder si ces effets pouvaient être réversibles, l'équipe du Dr DePinho a

programmé des souris de telle sorte que la télomérase inactivée puisse être réactivée en nourrissant les animaux avec un produit chimique appelé 4-OHT. Les chercheurs ont laissé les animaux grandir jusqu'à l'âge adulte sans la télomérase que l'on a réactivée ensuite pendant un mois. Ils ont évalué la santé des animaux un mois plus tard.

Les résultats ont été étonnants ! Les testicules ratatinés sont revenus à la normale et les animaux ont retrouvé leur fertilité. D'autres organes, comme la rate, le foie ou les reins, ont récupéré de leur stade dégénéré. La stimulation de la télomérase pendant un mois a également inversé les effets du vieillissement dans le cerveau. Les animaux dont l'activité de la télomérase a été restaurée avaient des cerveaux nettement plus gros que ceux manquant

toujours de l'enzyme. Les cellules neurales qui produisent de nouveaux neurones et soutiennent les cellules cérébrales, ont recommencé à travailler.

Pour le Dr DePinho, ces résultats font penser qu'il y aurait un point de retour pour les troubles associés au vieillissement. Des médicaments augmentant l'activité de la télomérase valent la peine d'être développés comme traitement potentiel des rares maladies caractérisées par un vieillissement prématuré et, pourquoi pas, pour le traitement des pathologies liées couramment au vieillissement.

Lorsque la question de la présence de télomérase dans les tumeurs est abordée, le Dr DePinho souligne que la télomérase devrait au contraire empêcher les cellules normales de devenir cancéreuses, essentiellement en prévenant les dommages sur l'ADN.

L'astragale est utilisé comme fortifiant et pour renforcer la fonction immunitaire par la médecine traditionnelle chinoise depuis des centaines d'années. L'astragale contient entre autres une série de glycosides triterpène cycloartane dénommés astragalosides I à VIII. Dans les années 1980, l'astragale est devenu extrêmement populaire aux États-Unis à travers les médias comme stimulant du système immunitaire. Aujourd'hui, la plupart des recherches pharmacologiques portant sur l'astragale sont concentrées sur

ses polysaccharides immunostimulants et sur d'autres de ses ingrédients actifs utiles pour traiter des maladies liées à des déficiences immunitaires.

L'astragaloside IV est présent en quantité infinitésimale dans la racine d'astragale. Un procédé extrêmement complexe permet de l'extraire et de le concentrer pour en obtenir une quantité active. Ses propriétés ont été également largement étudiées dans des centres de recherche en Europe et en Chine. C'est un anti-

inflammatoire, un antifibrotique et un antioxydant. Il est connu pour avoir des propriétés cardio-protectrices et vasodilatatrices. Il est neuroprotecteur et protège le myocarde contre l'ischémie/reperfusion. Aucun effet secondaire n'a été rapporté au cours des différentes études.



### L'extrait d'astragale agit sur l'activité de la télomérase

Une étude<sup>8</sup> pilote récemment publiée a examiné les effets d'un extrait d'*Astragalus membranaceus*, activateur de la télomérase, développé et breveté par Geron Corporation. Cette étude a duré un an. Les sujets ont reçu un « pack » de suppléments nutritionnels en plus de l'activateur de la télomérase.

L'activité de la télomérase a été mesurée dans des cultures de kératinocytes et de fibroblastes des sujets. Les résultats ont montré que l'extrait breveté active modérément la télomérase dans les kératinocytes, les fibroblastes et les cellules immunitaires en culture. Dans un sous-groupe de sujets,

la distribution de la longueur des télomères dans les leucocytes a été mesurée au début de l'étude et au bout de douze mois. Bien que la longueur moyenne des télomères n'ait pas augmenté, une réduction significative du pourcentage de télomères courts a été observée.

### L'astragale a une action immunomodulatrice

L'astragale stimule le système immunitaire de différentes façons. Il augmente le nombre de cellules souches dans la moelle osseuse et le tissu lymphatique, et favorise leur développement en cellules immunitaires actives. Il semble aider à faire passer les cellules immunitaires d'un stade de « repos » à une très grande activité. Il aide également l'organisme à produire de l'immunoglobuline et stimule les macrophages. L'astragale peut également aider à activer les cellules naturelles tueuses et les lymphocytes T<sup>9</sup>.

Chez des souris, des doses orales d'*Astragalus* stimulent plusieurs aspects de l'im-

munité. On a montré que les polysaccharides de *Astragalus* potentialisent l'activité antitumorale des interleukines-2 et l'activité des monocytes, ils améliorent la réponse des lymphocytes de sujets normaux et de patients cancéreux<sup>10</sup>, renforcent l'activité des cellules naturelles tueuses chez des sujets normaux et chez des patients souffrant d'un lupus systémique érythémateux<sup>11</sup>. La fraction F3 des polysaccharides potentialise l'activité de cellules immunitaires de patients cancéreux ou sidéens.

On a également montré que les polysaccharides de l'astragale induisent, chez l'animal comme chez l'homme, la produc-

tion endogène d'interféron et potentialisent ses actions dans les infections virales. Des souris prétraitées avec de l'astragale puis exposées au virus *Coxsackie* B3, au virus japonais de l'encéphalite ou virus *Sendai*, ont des niveaux d'interféron et une production de macrophages significativement plus importants que ceux des animaux non prétraités.

On a montré que l'astragale augmente la résistance aux effets immunosuppresseurs des médicaments de chimiothérapie, tout en stimulant la production par les macrophages d'interleukine-6 et de facteur nécrosant des tumeurs<sup>12</sup>.

### L'astragale a des propriétés bénéfiques pour le système cardio-vasculaire

Des principes actifs de l'astragale ont des effets bénéfiques sur la fonction cardiaque parce qu'ils inhibent la formation de lipides oxydés dans le myocarde et diminuent la coagulation sanguine<sup>13</sup>.

Des études ont montré que l'extrait d'astragale a des effets cardiotoniques, probable-

ment en raison de son pouvoir antioxydant. On a injecté quotidiennement pendant deux semaines à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, de l'astragaloside IV extrait d'astragale. Cela a nettement amélioré leur état. Au bout de deux semaines, les symptômes de douleur

à la poitrine et la dyspnée ont été soulagés chez la plupart des sujets de l'étude. Le fonctionnement du ventricule cardiaque gauche a également été amélioré<sup>14</sup>. Dans d'autres études, l'astragale a montré des effets bénéfiques sur des sujets souffrant d'angine de poitrine<sup>15</sup>.

1. BLACKBURN E. H. et al., Telomeres and telomerase. The path from maize, tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat. Med.* 2006; 12: 1133-1138.  
2. WRIGHT D. L. et al., Characterization of telomerase activity in the human oocyte and preimplantation embryo. *Mol. Hum. Reprod.* 2001; 7: 947-955.  
3. EPEL E. S. et al., Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 17312-17315.  
4. CAWTHON R. M. et al., Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 2003; 361: 359-365.  
5. JIANG X. R. et al., Telomerase expression in human somatic cells does not induce changes associated with a transformed phenotype. *Nat. Genet.* 1999; 21: 111-114.  
6. BODNAR A. G. et al., Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279: 349-52.

7. DÉPNHO R. A. et al., Telomerase activation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 469, 102-106, January 2010. Published online 28 November 2010.  
8. HARLEY CALVIN B. et al., A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. *Rejuvenation Research*. Online ahead of print: September 7, 2010. Doi: 10.1089/rej.2010.1085.  
9. JUO Y. et al., Influence of flavonoid of *Astragalus membranaceus*' system and leaves on the function of cell mediated immunity in mice, *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 1999, 19:356-358.  
10. WANG D.C., Influence of *Astragalus membranaceus* polysaccharide FB on immunologic function of human periphery blood lymphocyte, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 1989, 11:180-183.  
11. ZHAO X.Z., Effects of *Astragalus membranaceus* and *Tripterygium hypoglaucum* on natural

killer cell activity of peripheral blood mononuclear in systemic Lupus erythematosus, *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 1992, 12:679-671.  
12. YOSHIDA Y. et al., Immunomodulating activity of Chinese medicinal herbs and *Oleandria diffusa* in particular, *Int. J. Immunopharmacol.*, 1997, 19:359-370.  
13. PUMOVA J. et al., Phytotherapeutic aspects of diseases of the cardiovascular system. 5. Saponins and possibilities of their use in prevention and therapy. *Ceska Slov. Farm.* 1995;44:246-251.  
14. LUO H. M. et al., Nuclear cardiology study on effective ingredients of *Astragalus membranaceus* in treating heart failure. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 1995;15:77-80.  
15. LI Z. Y. et al., Action of *Astragalus membranaceus* on left ventricular function of angine pectoris. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 1994;14: 199-202, 195.

# Nutrition & Santé

La sélection de LaNutrition.fr

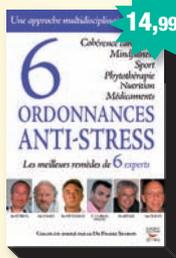
**-5%**  
déjà déduits



**18,05€** **Le régime IG diabète**  
par le Dr Jacques Médart (304 pages)

Le seul régime anti-diabète véritablement efficace. Grâce à l'index et la charge glycémiqes, équilibrez votre diabète et retrouvez une vie normale.

« Le simple fait de remplacer un pain à index glycémique élevé par un autre à index glycémique bas suffit à faire baisser le glucose sanguin »  
**Dr Jeya Henry, Oxford Brookes University, Royaume Uni.**



**14,99€** **6 ordonnances anti-stress**  
sous la direction du Dr Pierre Setbon (304 pages)

Trop de stress fait le lit des maladies. Pour le contrôler, 6 spécialistes reconnus livrent leurs solutions, à utiliser isolément ou en combinaison :

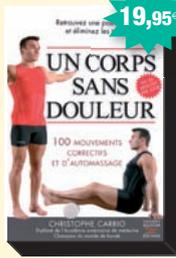
- Dr Setbon : les médicaments antistress
- Dr Ménat : les plantes et l'homéopathie
- Dr Curtay : la nutrition et les compléments alimentaires
- Dr O'Hare : la cohérence cardiaque
- Dr Wüthrich : la relaxation et la pleine conscience
- C. Carrio : sports et exercices antistress.



**14,90€** **Quand l'intestin dit non**  
par le Dr Jacques Médart (192 pages)

Un médecin nutritionniste explique comment venir à bout du trouble digestif le plus répandu et très gênant au quotidien : le syndrome du côlon irritable.

« Ce livre propose une démarche globale qui commence par un auto-diagnostic et se poursuit avec l'élimination des aliments allergisants, le soutien de la digestion et le rééquilibrage de la flore intestinale. » **RMC**



**19,95€** **Un corps sans douleur**  
par Christophe Carrio (224 pages)

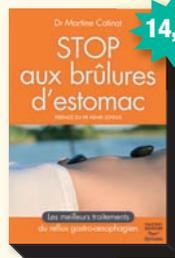
Si vous souffrez de douleurs chroniques, maux de dos, de cou, de hanche, de genou, d'épaules, de douleurs musculaires, ce livre peut changer votre vie ! Une approche révolutionnaire saluée par un succès de librairie phénoménal.

Témoignage de lecteur : « Mon impression en quelques mots : Excellent livre ou comment traiter ses différentes douleurs en corrigeant sa posture. Je recommande vivement ce livre. » **Daniel**

**Stop aux brûlures d'estomac**  
par le Dr Martine Cotinat (224 pages)

En matière de reflux acide, il n'y a pas de fatalité. Ce livre présente des solutions extrêmement efficaces pour soulager les douleurs, éviter les complications et prévenir les récurrences. Si vous souffrez de brûlures d'estomac et que vous êtes prêt à tout pour y remédier, ne passez pas à côté de ce livre.

« Tout ce que vous devez savoir pour en finir avec les brûlures d'estomac est dans ce livre. » **Top Santé.**



**La solution magnésium**  
par le Dr Marianne Mousain-Bosc (160 pages)

Quel point commun entre dépression, hyperactivité, épilepsie, autisme et maladie d'Alzheimer ? Selon le Dr Mousain-Bosc : un déficit anormal en magnésium. Elle explique comment ce déficit en magnésium se développe, qui est concerné et pourquoi il peut avoir des répercussions dramatiques sur la santé. « Ce livre est un message d'espoir pour de nombreuses familles. » **Pétite santé.**



**Vaccins, mensonges et propagande**  
par Sylvie Simon (256 pages)

Au terme de plus de cinq ans d'enquête, Sylvie Simon dresse le bilan de la vaccination. Elle passe en revue les vaccins successivement mis sur le marché et en analyse l'efficacité réelle de même que les risques réels.

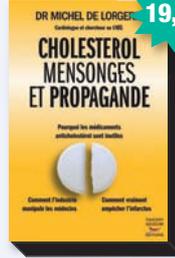
« Sylvie Simon démêle les liens entre les intérêts financiers, la santé publique et la politique. Un réquisitoire appuyé contre les vaccins. » **Quest France.**



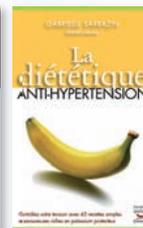
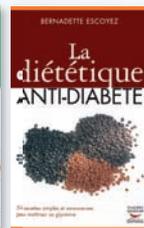
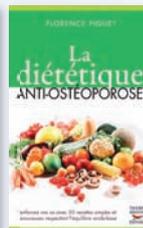
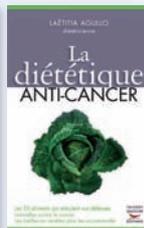
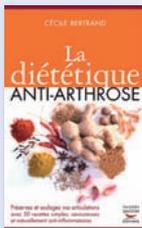
**Cholestérol, mensonges et propagande**  
par le Dr Michel de Lorgeril (320 pages)

Un chercheur de renommée internationale explique pourquoi les traitements anti-cholestérol ne préviennent pas les maladies cardiovasculaires. Il expose les vraies causes de l'infarctus et dit comment s'en prémunir.

« Un véritable réquisitoire contre la course folle à la baisse du taux de cholestérol. » **Le Monde.** « Si votre cholestérol vous inquiète, lisez ce livre de toute urgence. » **Pleine Vie.**



## La diététique qui soigne



Quel que soit votre problème de santé, contrôlez son évolution grâce à une alimentation adaptée.

- Quelles sont les règles nutritionnelles à respecter ?
- Quels sont les aliments-clé ?
- Comment les choisir ?
- Où les acheter ?
- Comment les accommoder ?

Les conseils de médecins et diététiciennes plus 45 recettes simples et savoureuses.

**96 pages**  
**9,40€**  
**l'ouvrage**

« Une collection entière consacrée à l'alimentation-santé, simple, utile, astucieuse, savoureuse, et rédigée par des spécialistes sur la base des dernières données scientifiques. » **Marie France**

## Bon de commande

À retourner avec votre règlement à : **Axis Média, 2 rue Basse, 30310 Vergèze**

| Titre  | Indiquez le (ou les) titre(s) | Qté | Prix TTC                 | Total |
|--|-------------------------------|-----|--------------------------|-------|
| La diététique anti...  |                               |     | 9,40€ au lieu de 9,90€   |       |
| Le régime IG diabète   |                               |     | 18,05€ au lieu de 19,00€ |       |
| 6 ordonnances anti-stress  |                               |     | 14,99€ au lieu de 15,78€ |       |
| Quand l'intestin dit non   |                               |     | 14,90€ au lieu de 15,70€ |       |
| Un corps sans douleur  |                               |     | 19,95€ au lieu de 21,00€ |       |
| Stop aux brûlures d'estomac  |                               |     | 14,90€ au lieu de 15,70€ |       |
| La solution magnésium  |                               |     | 11,90€ au lieu de 12,50€ |       |
| Vaccins, mensonges et propagande   |                               |     | 19,85€ au lieu de 20,90€ |       |
| Cholestérol, mensonges et propagande   |                               |     | 19,85€ au lieu de 20,90€ |       |
| Port France métropolitaine : 1 livre : 6 € + 0,99 € par livre supplémentaire |                               |     | Frais de port :          |       |
| Port offert à partir de 50 € d'achat   |                               |     | Total livres :           |       |
|  |                               |     | Montant total :          |       |

**OUI, je commande et je règle :**

- par chèque bancaire ou postal à l'ordre d'Axis Média  
 par carte bancaire n° : (sauf American Express et Diner's Club)

\_\_\_\_\_  
Cryptogramme CB : (3 derniers chiffres au dos de votre carte) \_\_\_\_\_  
Expire le : \_\_\_\_\_

Mes coordonnées :  Personnelles  Professionnelles

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Fonction : \_\_\_\_\_ Société : \_\_\_\_\_

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

Code postal : \_\_\_\_\_

Ville : \_\_\_\_\_ Tél. : \_\_\_\_\_ Fax : \_\_\_\_\_

E-mail : \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_ pour recevoir gratuitement la newsletter

**Tél. : +33 (0)4 66 53 44 66 - E-mail : secretariat@axismedia.fr**

Retrouvez tout notre catalogue sur [www.lanutrition.fr/la-boutique](http://www.lanutrition.fr/la-boutique)

## Des nutriments imitent les effets de la restriction calorique sur la longévité...

Des travaux scientifiques ont montré que la restriction calorique peut permettre d'augmenter l'espérance de vie. Des recherches ont ensuite été réalisées pour essayer de trouver une alternative à la restriction calorique. Elles ont permis d'observer que des nutriments dont notamment, le resvératrol, le ptérostilbène, la quercétine et les polyphénols, imitent les effets de la restriction calorique et peuvent donc avoir une incidence bénéfique sur l'espérance de vie.

### La restriction calorique augmente l'espérance de vie

La voie la plus scientifiquement validée d'augmenter l'espérance de vie d'un organisme monocellulaire ou d'un mammifère est la restriction calorique. Les chercheurs savent depuis plusieurs dizaines d'années que réduire la consommation de calories jusqu'à 40 % ralentit de façon très importante le processus de vieillissement et augmente la durée de vie d'animaux de laboratoire, de la sauterelle aux mammifères. Ainsi, chez des rats, une diminution de 30 % des apports caloriques entraîne une augmentation de 30 % de la longévité. On sait également que la restriction calorique protège les animaux du cancer et d'autres maladies liées au vieillissement.

Il a fallu plus de soixante-dix ans pour que les chercheurs commencent à élucider les mystères de la restriction calorique. Ce régime hypocalorique strict, qui augmente de façon importante l'espérance de vie, a été décrit pour la première fois en 1935

chez des rats<sup>1</sup>. Mais on commence seulement maintenant à comprendre les mécanismes mis en jeu. Ils reposent sur des altérations bénéfiques de l'expression de gènes, une des réponses d'adaptation de l'organisme à la réduction de la consommation de calories.

Ce retard du vieillissement repousse le déclenchement des maladies dégénératives, tout en améliorant les biomarqueurs du vieillissement, allant du rythme métabolique à la sensibilité à l'insuline en passant

par la santé cardiaque et la fonction cognitive<sup>2</sup>.

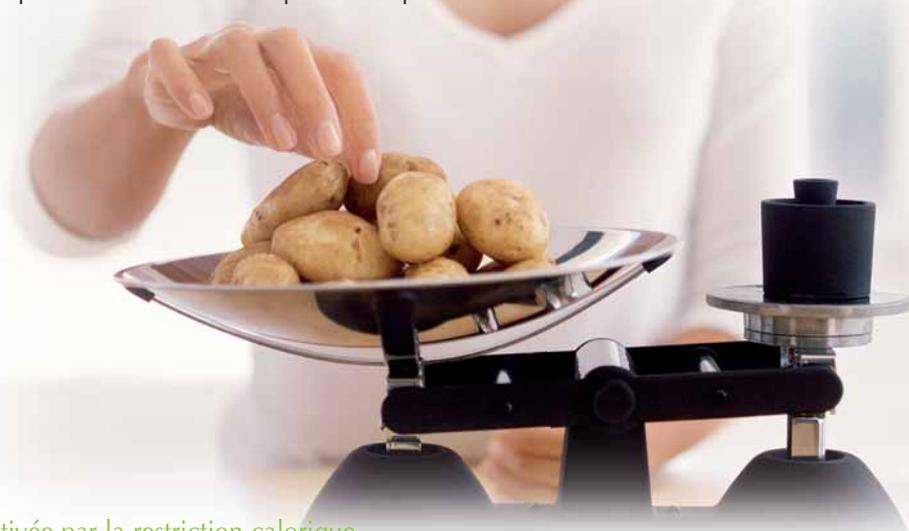
À l'inverse, la surconsommation de calories peut également avoir de très importantes conséquences. Manger plus que l'organisme en a besoin peut charger le sang en triglycérides, en sucre, en homocystéine et en substances chimiques pro-inflammatoires. Cela peut avoir pour résultats l'accélération des processus de vieillissement et de la détérioration de multiples biomarqueurs de la santé.



En 1989, des chercheurs travaillant sur l'antivieillesse ont lancé une étude très importante sur la restriction calorique sur des singes rhésus. Le choix de ces animaux a été fait parce qu'ils montrent des caractéristiques biologiques et de vieillissement extrêmement proches de celles des humains. Les singes ont été répartis en deux groupes. Une moitié d'entre eux a pu se nourrir normalement, sans contrainte. L'autre moitié a été soumise à une alimentation 30 % plus faible en calories que celle qu'elle aurait normalement consommée. Au bout de vingt ans, 30 % des sujets témoins étaient morts de causes liées au vieillissement, contre seulement 13 % dans le groupe soumis à la restriction calorique. En d'autres termes, la restriction calorique a divisé par trois le risque de maladies dégénératives. Par ailleurs, au cours des vingt années de l'étude, tous les biomarqueurs de santé mesurés étaient meilleurs dans le groupe soumis à la

restriction calorique. On a noté une diminution des indicateurs de risques cardiovasculaires, comme la pression artérielle et le taux de triglycérides, une amélioration de la glycémie et une incidence réduite des cancers. Celle des maladies cardio-vasculaires a été de moitié moins importante. Aucun primate de ce groupe n'a montré de symptômes de perturbation du contrôle de la glycémie ni de diabète alors que 40 % des singes qui avaient mangé autant qu'ils le voulaient étaient pré-diabétiques

ou diabétiques. Les animaux soumis à la restriction calorique ont perdu du poids en gras, mais sans subir la perte de masse musculaire observée dans l'autre groupe. La restriction calorique a également inhibé la réduction du volume cérébral, plus particulièrement dans les zones gouvernant les fonctions motrices et cognitives<sup>3</sup>. Les primates soumis à une restriction calorique étaient donc plus alertes et en meilleure santé que leurs congénères qui se sont nourris normalement.



### L'expression des gènes de la longévité activée par la restriction calorique

On a montré qu'il est possible de modifier les messages que les gènes transmettent à l'organisme. C'est le processus d'expression des gènes. Il se produit lorsqu'un stimulus provenant de l'intérieur ou de l'extérieur du corps active ou inhibe certains gènes. Activer des gènes protecteurs ou inhiber des gènes nocifs (la modulation de l'expression des gènes) est un des champs de la recherche médicale les plus passionnants. Des chercheurs ont identifié une famille de gènes, appelés sirtuines, présents dans les tissus de presque toutes les formes de vie, des organismes unicellulaires aux plantes et aux mammifères. Des données de plus en plus nombreuses suggèrent que les sirtuines régulent le métabolisme énergétique, la signalisation endocrinienne et certaines réponses au stress. Les sirtuines sont également activées par un large éventail de signaux, en réponse à des stress, tels des périodes de famine ou de restriction calorique, suggérant qu'ils jouent un vaste rôle dans la physiologie des mammifères.

Les sirtuines (protéines silencieuses de régulation de l'information) sont connus pour agir comme des gènes gardiens qui protègent les cellules et augmentent leur survie. Les sirtuines forment une classe d'enzymes, les déacétylases, qui ralentiraient le vieillissement en agissant sur de nombreux mécanismes cellulaires tels que la réparation de l'ADN, la résistance au stress oxydatif ou la mort cellulaire. L'action des sirtuines débute lorsque des signaux extérieurs indiquent une détérioration des conditions environnementales. Les gènes de longévité s'éveillent alors pour induire des modifications défensives au niveau cellulaire, comme celles qui consistent à ralentir le métabolisme et à augmenter la respiration cellulaire pour aider l'organisme à s'adapter à un programme de survie plus favorable. Il a été démontré que le sirtuine de l'homme, le SIRT1, par exemple, étouffe le système de l'enzyme P53, normalement impliquée dans l'inhibition de la croissance des tumeurs et

favorisant la mort cellulaire (l'apoptose). En étouffant l'activité de la P53, SIRT1 prévient le cycle d'apoptose et de vieillissement prématuré normalement déclenché lorsque l'ADN cellulaire est endommagé ou stressé, donnant ainsi aux cellules suffisamment de temps pour réparer toutes les lésions et prévenir les morts cellulaires inutiles. On a également montré qu'un second sirtuine, le SIRT2, trouvé dans la levure, devient activé lorsqu'il est soumis à un stress. Il augmente la stabilité de l'ADN et accélère la réparation cellulaire, tout en accroissant la durée de vie globale des cellules<sup>4, 5</sup>. De façon plus générale, l'activation des sirtuines augmenterait la sensibilité à l'insuline, la lipolyse, diminuerait l'inflammation et jouerait un rôle préventif dans les maladies neurodégénératives et la carcinogénèse. Une étude a montré que des souris transgéniques sur-exprimant le sirtuine SIRT1 présentaient le même phénotype que des souris soumises à une restriction calorique.

Pour des raisons éthiques et pratiques, la restriction calorique n'a pas encore été beaucoup étudiée chez l'homme. Cependant, des observations éparses suggèrent qu'elle peut avoir des effets bénéfiques chez l'homme. Ainsi, par exemple, les habitants de l'île japonaise d'Okinawa, qui pratiquent un régime particulièrement

pauvre en calories, ont une durée de vie exceptionnelle<sup>6</sup>.

Quelques données indiquent que la restriction calorique ralentit le vieillissement et réduit le risque de maladie mortelle chez l'homme. Des individus s'étant imposé une réduction de 20 % dans leur consommation de calories pendant deux

à six ans ont perdu de la masse grasse et ont vu leurs marqueurs de vieillissement, incluant la pression sanguine, les niveaux de cholestérol et le contrôle du glucose sanguin, s'améliorer<sup>7</sup>.

Même de brèves périodes de restriction calorique peuvent améliorer temporairement la température corporelle et la sensibilité à l'insuline qui sont en fait des marqueurs de la longévité<sup>8</sup>. Dans des études cliniques, de brefs intervalles de restriction calorique ont réduit l'inflammation que l'on retrouve comme facteur sous-jacent au développement de nombreuses maladies dégénératives. Des performances plus juvéniles du muscle cardiaque ont également été observées, la restriction calorique semblant accroître le nombre des mitochondries vitales pour la production d'énergie dans le cœur et le muscle squelettique, réduisant les lésions oxydatives que le vieillissement accélère<sup>9,10</sup>.



### Restriction calorique, expression génique et espérance de vie

Des gènes ont directement le pouvoir d'interférer avec l'espérance de vie en exerçant une action régulatrice sur des facteurs du vieillissement, allant de l'inflammation et de la fonction métabolique à la réponse immunitaire. La restriction calorique exerce un effet bénéfique sur l'expression génique, favorisant ainsi un fonctionnement cellulaire sain par l'intermédiaire de multiples voies physiologiques incluant :

- le blocage de facteurs inflammatoires ;
- l'optimisation du métabolisme des graisses et des hydrates de carbone ;

- la diminution de la glycémie ;
- le soutien du fonctionnement endothélial ;
- l'inhibition du développement et de la prolifération cancéreuse.

Le resvératrol, le ptérostilbène, la quercétine, les polyphénols imitent ces effets de la restriction calorique. Ils inhibent l'inflammation systémique, renforcent la santé des mitochondries, aident à prévenir le cancer et protègent les tissus cérébraux et cardiaques des détériorations provoquées par le vieillissement.



### La recherche d'une alternative à la restriction calorique

Il semble difficile d'imaginer des êtres humains se soumettant à un régime hypocalorique draconien durant toute leur existence afin d'augmenter leur espérance de vie. En revanche, la compréhension des mécanismes en jeu a permis d'isoler des substances naturelles ou synthétiques reproduisant les effets bénéfiques de la restriction calorique.

Ainsi, intriguée par les effets bénéfiques de la restriction calorique, une équipe de Harvard a commencé à rechercher d'autres moyens de moduler l'activité des sirtuines sans recourir à une diminution de la consommation alimentaire. Après un processus initial de recherche, les scientifiques ont constaté que plusieurs métabolites extraits de plantes agissaient comme

des composants activateurs de sirtuines. Les plantes produisent tout un éventail de polyphénols, incluant le resvératrol, les flavones, les stilbènes, les isoflavones, les catéchines ou les tannins, en réponse à des stress environnementaux tels qu'un appauvrissement des sols en nutriments, les radiations ultraviolettes ou des agents pathogènes.

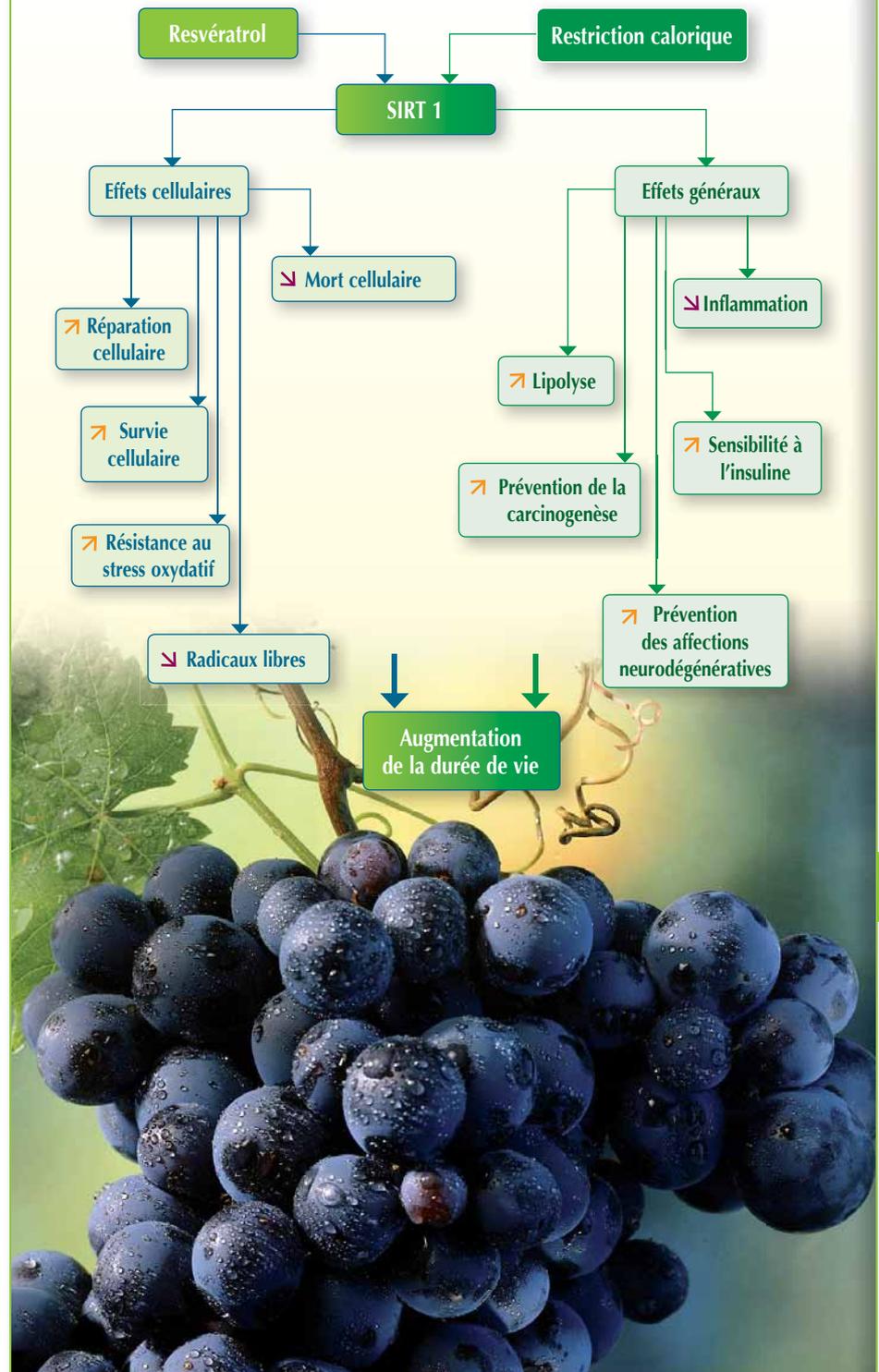
## Le resvératrol agit sur les sirtuines

Parmi un grand nombre d'extraits de plantes testés, on a découvert que le resvératrol semblait être l'activateur de sirtuines le plus puissant. Pour tester la capacité du resvératrol à activer des sirtuines chez des créatures vivantes, l'équipe de chercheurs a sélectionné une levure, un organisme monocellulaire étroitement apparenté aux animaux et aux humains. Ensuite, elle a émis l'hypothèse que si le resvératrol était capable de modifier le gène cible nouvellement identifié pour déclencher la production de sirtuines, cela refléterait son rôle chez l'animal et le lierait formellement à l'extension de la durée de vie, au moins chez la levure. L'équipe a constaté que, même à petite dose, le resvératrol aidait les cellules de levure à vivre de 60 à 80 % plus longtemps. De la levure traitée avec du resvératrol vivait environ 38 générations contre seulement 19 pour la levure non traitée<sup>11</sup>.

Des expériences complémentaires sur des cellules humaines ont montré que le resvératrol activait une voie similaire requérant le SIRT1 qui permettait à 30 % de cellules humaines de survivre à des irradiations gamma, contre 10 % pour les cellules non traitées.

La combinaison de resvératrol et de SIRT1 stimule un grand nombre de processus modifiés par le stress et augmentant la durée de vie, incluant l'apoptose, les mécanismes de défense immunitaire, la protection neuronale et l'optimisation métabolique dans le foie, les muscles et les adipocytes. Le resvératrol a d'autres effets qui incluent la stimulation de la production d'ATP dans les mitochondries de souris et la modulation du facteur 1 de croissance de l'insuline (IGF-1) qui améliore la sensibilité à l'insuline, atténue l'obésité et minimise le développement de la stéatose chez des souris alimentées avec une nourriture riche en graisses.

Dans une étude, des chercheurs ont observé que, chez des souris, la prise de resvératrol augmentait de façon significa-



tive leur capacité aérobie démontrée par l'augmentation de leur durée de course et de la consommation d'oxygène dans les fibres musculaires. Leur fonction mitochondriale était également améliorée. Un affaiblissement du fonctionnement des

mitochondries et de la capacité aérobie est associé à une réduction de la longévité. L'étude a également mis en lumière que le resvératrol protégeait les animaux de l'obésité et de l'insulino-résistance induites par l'alimentation<sup>12</sup>.

## Resvératrol et augmentation de l'espérance de vie

Des données suggèrent que le resvératrol exerce des effets antioxydants, stimule la production d'énergie et altère favorablement le mode d'expression de certains gènes.

Le stress oxydant est impliqué dans le développement de nombreuses maladies et dans le vieillissement lui-même. Les pouvoirs antioxydants du resvératrol ont été largement mis en lumière ainsi que leurs implications pour la santé de l'homme. Des chercheurs ont montré que le resvératrol inhibe l'oxydation des lipoprotéines basse densité, les LDL, et neutralise les dangereux radicaux hydroxyles. Le resvératrol est probablement l'un des

meilleurs neutralisateurs de radicaux libres, ce qui peut avoir des conséquences non seulement sur la longévité mais également sur la santé dans son ensemble.

Le resvératrol stimule la production d'énergie dans les mitochondries. Une réduction de la production d'énergie est associée à une diminution de l'espérance de vie. En augmentant la production d'énergie soutenant la vie, le resvératrol pourrait aider à protéger des maladies métaboliques et de l'obésité, améliorant ainsi la santé et prolongeant l'espérance de vie.

Des données de plus en plus nombreuses indiquent que le resvératrol influe sur de

nombreuses voies génétiques, ce qui pourrait sous-tendre sa capacité à augmenter l'espérance de vie. Une alimentation riche en calories produit de nombreuses modifications dans l'expression des gènes. Une supplémentation en resvératrol s'oppose à ces modifications dans 144 des 153 voies génétiques significativement altérées.

Certaines des voies génétiques influencées par le resvératrol sont similaires à celles affectées par la restriction calorique. Ainsi, par exemple, la restriction calorique est associée à une activation sur le long terme de la kinase actionnée par l'AMP (AMPK), une enzyme métabolique favorisant la sensibilité à l'insuline et l'oxydation des graisses. Le resvératrol augmente l'activité de l'AMPK, ce qui est associé à une augmentation de l'espérance de vie.

Les voies et gènes influés par la restriction calorique et par le resvératrol sont associés à l'activation de sirtuines impliqués dans la régulation de la mort cellulaire et de l'espérance de vie.

### Le polydatine renforce la biodisponibilité, la demi-vie et l'efficacité du resvératrol

Le polydatine est un glucoside du resvératrol. En d'autres termes, c'est une molécule de resvératrol liée à une molécule de sucre. Lorsque le polydatine entre dans la circulation sanguine, la molécule de resvératrol se sépare de celle de sucre. Ainsi, le glucoside de resvératrol est absorbé à un rythme différent du trans-resvératrol classique, améliorant efficacement la biodisponibilité, la demi-vie et la puissance du resvératrol.



### Le ptérostilbène, un stilbène étroitement apparenté au resvératrol

Le ptérostilbène est utilisé depuis des centaines d'années par la médecine ayurvédique. On lui reconnaît de nombreux effets bénéfiques pour la prévention et le traitement de toute une série de maladies, incluant le cancer, les dyslipidémies, le diabète, les maladies cardio-vasculaires et la douleur. Ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes lui permettent de lutter efficacement contre certains effets du vieillissement. Le ptérostilbène peut corriger efficacement les dyslipidémies qui font le lit de l'athérosclérose et des maladies coronariennes. Il peut également améliorer le rapport HDL/LDL.

Le ptérostilbène et le resvératrol sont tous deux des stilbènes, étroitement apparentés sur le plan structurel, ce qui leur confère des fonctions similaires mais non identiques. Des chercheurs ont montré qu'ils agissent de façon synergique pour activer les gènes de longévité. Le ptérostilbène imite de nom-

breux effets de la restriction calorique. Il régule de façon bénéfique les gènes impliqués dans le développement du cancer, de l'athérosclérose, du diabète et de l'inflammation que l'on retrouve à l'origine de nombreuses maladies.



**Des nutriments aident à contrôler le facteur nucléaire – kappa B**

Le NF-kB est un gène régulateur particulièrement important qui gouverne la réponse aux cytokines pro-inflammatoires, les radicaux libres, les niveaux du cholestérol, la fonction immunitaire et la prévention

du cancer. La restriction calorique limite étroitement l'expression du NF-kB. Il en est de même de certains nutriments qui imitent l'action de la restriction calorique. Ils agissent pour stabiliser la régulation du NF-kB et aident à lutter contre les maladies dégénératives associées à son activation pernicieuse.

Le resvératrol active des sirtuines qui inhibent le NF-kB, diminuant l'inflammation (comme celle provoquée par la fumée de cigarette <sup>13</sup>) dans tout l'organisme. Il empêche également les mastocytes de libérer l'histamine qui déclenche les réactions allergiques et asthmatiques.

Le resvératrol réduit également la production de molécules d'adhérence qui attirent les molécules inflammatoires vers les parois vasculaires, l'un des principaux

mécanismes de développement de l'athérosclérose <sup>14</sup>. Les polyphénols d'écorce de pin inhibent l'action du NF-kB, limitant, eux aussi, la production de molécules d'adhérence. Ils améliorent en outre la fonction endothéliale, réduisant ainsi le risque de maladie cardio-vasculaire.

Le ptérostilbène limite l'activité du NF-kB par de multiples mécanismes complémentaires <sup>15</sup>. *In vitro*, il étouffe l'activité de tumeurs invasives et renforce la destruction thérapeutique des cellules cancéreuses.

La capacité de la quercétine à protéger de pathologies inflammatoires chroniques telles que l'asthme, l'inflammation chronique des intestins ou l'arthrite est en partie due à son action inhibitrice du NF-kB <sup>16</sup>.



**Des nutriments étouffent les cytokines inflammatoires**

La restriction calorique inhibe l'expression de gènes produisant des cytokines inflammatoires telles les interleukines, le facteur de nécrose tumorale (TNF) ou la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), fortement impliquées dans l'apparition de cancers, d'athérosclérose ou d'inflammation chronique.

Le resvératrol et le ptérostilbène bloquent la libération d'un grand nombre d'en-

zymes et de cytokines inflammatoires, que l'on trouve dans tout l'organisme, mais plus spécifiquement dans les tissus et organes stressés par des facteurs environnementaux, une infection ou un traumatisme. Le ptérostilbène étouffe avec force l'expression des COX-2 inflammatoires, aidant ainsi à diminuer le risque de cancer et de toute une série de maladies inflammatoires.

La quercétine inhibe l'activité des enzymes productrices d'inflammation COX et LOX (lipo-oxygénase), provoquant par la suite une diminution des médiateurs de l'inflammation tels les prostaglandines et les leucotriènes.

*In vitro*, les polyphénols d'écorce de pin inhibent l'expression des cytokines pro-inflammatoires IL-1. *Ex-vivo*, ils bloquent l'activité des COX 1 et 2.

# Bulletin d'abonnement

- La lettre d'information *Nutra News* 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.
- *Nutra News* paraît 4 fois par an.



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

Abonnement de soutien : montant supérieur, à votre convenance,  
Les chèques ne sont pas acceptés. Règlement par carte bancaire.

Coupon à retourner à :

Nutra News - BP 30512 - 57109 THIONVILLE CEDEX

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

Prénom : \_\_\_\_\_

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

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

Téléphone : \_\_\_\_\_

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

**La prévention du cancer** les cytokines inflammatoires

La restriction calorique régule à la hausse des gènes qui étouffent le cancer et à la baisse des gènes qui permettent au cancer de se former et de se répandre. Elle freine la reproduction et la prolifération des cellules cancéreuses, tout en inhibant la croissance des vaisseaux sanguins dont les cellules cancéreuses ont besoin pour se développer et métastaser.

Le resvératrol et le pterostilbene ont des effets similaires. Ils combattent le cancer à tous les stades de son développement, activant l'apoptose (la mort cellulaire pro-

grammée) dans toute une variété de types de cancers, tout en préservant les cellules saines. Le resvératrol limite également la prolifération du cancer en modulant l'expression de protéines impliquées dans le cycle de reproduction des cellules anormales.

La capacité de la quercétine à étouffer la prolifération cellulaire, à promouvoir la mort cellulaire, à minimiser les lésions de l'ADN lui confère des propriétés intéressantes dans la prévention du cancer. Elle active des protéines « exécutrices » tout en

inhibant des protéines de survie dans des cellules cancéreuses humaines, bloquant ainsi leur reproduction. On a également montré que la quercétine et le resvératrol inhibent l'expression du facteur vasculaire de croissance endothéliale (VEGF), une action qui pourrait aider à bloquer l'approvisionnement sanguin des tumeurs.



**Ils renforcent le contrôle de la glycémie**

La restriction calorique renforce le contrôle de la glycémie. Elle active des gènes régulateurs, appelés récepteurs activés par le peroxisome proliférateur (PPARs), une classe de protéines responsable du bon métabolisme des graisses et des hydrates de carbone. Ils jouent un rôle clé dans l'optimisation de la santé des mitochondries et retardent l'apparition du syndrome métabolique et du diabète.

Le resvératrol et le pterostilbene régulent à la hausse la production et l'activité du PPAR, lançant tout un ensemble de processus cellulaires qui soutiennent un profil

métabolique sain. On a montré qu'en activant le PPAR le resvératrol empêche les adipocytes d'absorber le sucre et de le convertir en graisse, réduit l'inflammation et l'insulino-résistance dans les adipocytes et stimule le fonctionnement des mitochondries. Le resvératrol a par ailleurs une influence positive sur le métabolisme du sucre sanguin au niveau cellulaire, réduisant la production de glucose dans les cellules hépatiques d'une façon imitant une restriction calorique prolongée.

On a montré que la quercétine stimule la prolifération des cellules du pancréas,

aidant ainsi à moduler les niveaux de sucre sanguin sur des modèles d'animaux diabétiques et non diabétiques.

Les polyphénols d'écorce de pin aident à abaisser le niveau du glucose sanguin et inhibent l'absorption des hydrates de carbone. Ils favorisent la baisse de la pression systolique, l'amélioration du profil lipidique et la normalisation de l'activité plaquettaire.

**Aidez NUTRA NEWS à remplir sa mission !**

Nutra News fait le point sur les dernières recherches internationales concernant la supplémentation nutritionnelle et la santé préventive. Plusieurs milliers de praticiens de santé reçoivent déjà Nutra News.

Aidez-nous à diffuser ces informations indispensables. Si votre thérapeute ou votre pharmacien sont susceptibles d'être intéressés par Nutra News, communiquez-nous leurs coordonnées et nous leur enverrons de votre part deux numéros de Nutra News, gratuitement.



**Vos coordonnées**

Nom : \_\_\_\_\_  
 Prénom : \_\_\_\_\_  
 Adresse : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Téléphone : \_\_\_\_\_  
 E-mail : \_\_\_\_\_

**Coordonnées du ou des intéressés**

Nom : \_\_\_\_\_  
 Prénom : \_\_\_\_\_  
 Adresse : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Téléphone : \_\_\_\_\_  
 E-mail : \_\_\_\_\_

## Une action neuroprotectrice

Le resvératrol et le ptérostilbène ont tout deux des effets bénéfiques sur la mémoire et les facultés d'apprentissage. En ce qui concerne la protection du cerveau et du système nerveux contre les troubles associés au vieillissement ou à des facteurs génétiques, le resvératrol s'est montré très prometteur. Dans des études expérimentales, les effets antioxydants du resvératrol exerçaient une protection contre les lésions des cellules nerveuses par le peptide bêta amyloïde qui s'accumule chez les personnes souffrant de maladie d'Alzheimer<sup>17</sup>. Une équipe de chercheurs du Kentucky a également montré un effet protecteur de la quercétine contre les effets destructeurs de la protéine bêta-amyloïde, exercé apparemment par une réduction des lésions radicalaires qu'elle provoque<sup>18</sup>. Une étude *in vitro* réalisée à l'université de Loma Linda, en Californie, a montré que les polyphénols extraits d'écorce de pin pourraient réduire les pertes neuronales. ■

## La quercétine pourrait avoir une action directe sur l'espérance de vie

La quercétine pourrait avoir un effet sur la longévité, simplement en réduisant l'impact d'un certain nombre de maladies chroniques. Mais il semblerait qu'elle ait

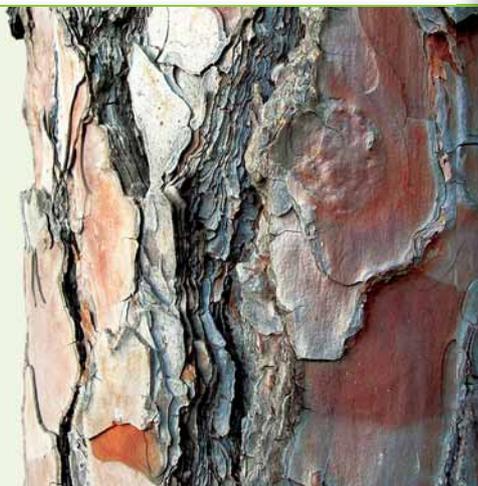


également une action indépendante de son activité protectrice contre des maladies : quelques données indiquent que la quercétine pourrait avoir un effet direct sur l'espérance de vie, au moins sur des organismes expérimentaux. Des chercheurs portugais ont ainsi montré qu'en augmentant la résistance au stress oxydant, la quercétine augmente de 60 % l'espérance de vie de cellules de levure en culture<sup>19</sup>. Une équipe de biologistes allemands a démontré que nourrir le ver *C. elegans* avec une alimentation riche en flavonoïdes améliorait leur santé et leur longévité globales<sup>20</sup>. Ils ont ensuite identifié un ensemble de quatre gènes spécifiques qui semblaient être activés par la quercétine<sup>21</sup>. D'autres chercheurs ont observé des preuves indiquant que la quercétine pourrait imiter certains effets de la restriction calorique sur l'espérance de vie.

## Les polyphénols extraits d'écorce de pin

L'extrait d'écorce de pin des Landes contient de très puissants antioxydants, des polyphénols appelés oligoproanthocyanidines ou OPCs. Les OPCs, des polymères de catéchine et d'épicatéchine, sont capables de neutraliser toutes les espèces réactives de l'oxygène, ou radicaux libres. Ils ont également une forte activité anti-

inflammatoire utilisant de multiples voies. En particulier, ils bloquent l'activation du NF-kB dans les macrophages, inhibent l'activation de cytokines pro-inflammatoires. Ils ont de multiples effets bénéfiques et, notamment, améliorent l'insuffisance veineuse, combattent les maladies cardiaques et les cancers.



1. McCAY C. et al. – The effect of retarded growth upon the lifespan and upon the ultimate body size. *J. Nutr.* 1935 ; 10 : 63-79.
2. HEILBRONN L. K. et al. – Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in human. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003 Sept. ; 78(3) : 361-9.
3. COLMAN R. J. et al. – Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkey. *Science* 2009 Jul. 10 ; 325(5937): 201-4.
4. BHAT et al. – Biological effects of resveratrol. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2001 Dec. ; 3(6) : 1041-1064.
5. DORE S. et al. – Unique properties of polyphenol stilbenes in the brain: more than direct antioxidant actions; gene/protein regulatory activity. *Neurosignals*. 2005 ; 14(1-2) : 61-70.
6. WILLCOX D. C. et al. – Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? *Biogerontology* 2006 : 173-9.
7. EVERITT A. V. et al. – Life extension by caloric restriction in humans. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007 Oct. ; 1114 : 428-33.
8. HEILBRONN L. K. et al. – Effect of six-month calorie restrictions on biomarkers of longevity, metabolic adaptation and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Apr. 5 ; 228(4) : 1467-73.
9. HOLLOSZY J. O. et al. – Caloric restriction in human. *Exp. Gerontol.* Aug. 2007 ; 42(8) : 709-12.
10. CIVITARESE A. E. et al. – Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *Plos. Med.* 2007 Mar. ; 4(3) : e76.
11. ANEKONDA T. S. – Resveratrol – A boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res. Rev.* 2006 Sep. ; 52(2) : 316-326.
12. ZHUANG H. et al. – Potential mechanism by which resveratrol, a red wine constituent, protects neurons. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003 May ; 993 : 276-88.
13. YANG S. R. et al. – Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/65 NF-kappaB in macrophages *in vitro* and in rat lungs *in vivo*: implications for chronic inflammation and aging. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007 Feb. ; 292(2):L 567-76.
14. PARK H. J. et al. – Resveratrol inhibits porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF-kappaB activation. *Arch. Pharm. res.* 2009 Apr. ; 33(4) : 583-91.
15. CICHOCKI M. et al. – Pterostilbene is equally potent as resveratrol in inhibiting 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate activated NF-kappaB, AP-1, COX-2 and iNOS in mouse epidermis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008 June ; 52 Suppl. 1 :S62-70.
16. MIN Y. D. et al. – Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation NF-kappaB and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflamm. Res.* 2007 May ; 56(5) : 210-5.
17. WANG J. et al. – Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates Abeta neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2006 Nov. ; 20(13) :2313-20.
18. ANSARI M. A. et al. – Protective effect of quercetin in primary neurons against Abeta(1-42): relevance to Alzheimer's disease. *J. Nutr. Biochem.* 2008 Jul. 3.
19. BELINHA I. et al. – Quercetin increases oxidative stress resistance and longevity in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Agric. Food Chem.* 2007 March 21 ; 55(6) : 2446-51.
20. PIETSCH K. et al. – Quercetin-mediated lifespan in *Caenorhabditis elegans* is modulated by age-1, Sek-1, daf-2 and unc-43. *Biogerontology* 2008 Nov 29.
21. SAUL N. et al. – Quercetin-mediated longevity in *Caenorhabditis elegans*: is DAF-16 involved? *Mech. Ageing Dev.* 2008 Oct. ; 129(10) : 611-3.

## La mélatonine, le contrôle du poids et la prévention des maladies cardiaques associées à l'obésité

Des chercheurs de l'université de Grenade ont montré que la mélatonine, une hormone produite naturellement par l'organisme, aide à contrôler le poids, même sans diminution de la consommation alimentaire. La mélatonine améliore éga-

lement le profil lipidique, réduisant les triglycérides et le cholestérol LDL et augmentant le cholestérol HDL.

Les chercheurs ont analysé les effets de la mélatonine sur de jeunes rats Zucker diabétiques et obèses. Ils ont constaté que la mélatonine était bénéfique pour les jeunes animaux qui n'avaient pas encore développé de maladie métabolique ou cardiaque. Les chercheurs pensent que la mélatonine pourrait aider à prévenir les maladies cardiaques associées à l'obésité et aux dyslipidémies.

(*Journal of Pineal Research*, 2010 ; doi : 10.1111/j.1600-079X.2010.00830.x)

## La vitamine D associée à la protection contre le cancer du côlon

L'analyse de données provenant de neuf études révèle qu'à chaque augmentation de 10 nanogrammes par millilitre de vitamine D est associée une diminution de 15 % du risque de cancer colorectal.

La connaissance d'un lien entre la consommation de vitamine D et la protection contre le cancer remonte aux années 1940 lorsque Franck Apperly a démontré une association entre la latitude et les décès par cancer, suggérant que la lumière du soleil conférait « une immunité relative contre le cancer ».

Depuis, de nombreuses études ont suggéré l'existence d'une association entre la vitamine D et un risque plus faible de certains cancers.

Le Dr Philippe Autier et son équipe, de l'Institut international de recherche et de prévention de Lyon, ont analysé les données provenant de trente-cinq études épidémiologiques sur les niveaux de 25(OH)D et le cancer colorectal, de la prostate et du sein.

L'analyse a montré qu'à chaque augmentation de 10 nanogrammes par millilitre de 25(OH)D était associée une diminution de 15 % du risque de cancer colorectal et une diminution de 11 % du risque de cancer du sein. Cependant, lorsque les chercheurs ont restreint leur analyse aux seules études prospectives, le risque de cancer du sein ne diminuait que de 3 % alors que les données provenant d'études de cas contrôlés indiquaient une réduction de 17 %. Aucune association n'a été observée entre les niveaux de vitamine D et le cancer de la prostate.

Pour les chercheurs, de nouvelles études randomisées doivent être organisées pour évaluer si le statut en vitamine D est un facteur de risque ou un marqueur du risque de cancer colorectal, pour tester si une augmentation du niveau de 25-hydroxyvitamine D influe sur le risque de cancer colorectal et pour déterminer quelle augmentation est nécessaire pour réduire suffisamment le risque de cancer pour que ce soit une mesure utile de santé publique.

(*International Journal of Cancer*, 15 March 2011, Issue 6, Pages 1414-1424)

## Les oméga-3 réduisent le niveau

de facteurs de risque de maladie cardiaque

Les effets bénéfiques pour la santé du cœur de la consommation d'huiles de poisson et des acides gras oméga-3 qu'elles contiennent sont bien documentés, les premières études remontant au début des années 1970 sont celles du Dr Jorn Dyerberg, parues dans *The Lancet* et *The American Journal of Clinical Nutrition*. Jusqu'à maintenant, les acides gras polyinsaturés ont été associés à des améliorations des niveaux de lipides sanguins, une réduction de la tendance à la thrombose, des améliorations de la pression sanguine et du rythme cardiaque ainsi que de la fonction vasculaire. En plus de la santé cardiaque, les acides gras oméga-3 et, plus spécifiquement, les EPA et DHA, ont été reliés à un vaste éventail d'effets bénéfiques sur la santé, incluant une réduction du risque de certains cancers, le bon développement du bébé au cours de la grossesse, la santé des articulations ou l'amélioration de l'humeur et du comportement.

Une supplémentation en acides gras oméga-3 vient d'être associée à des niveaux plus faibles d'homocystéine, un acide aminé relié notamment à un risque accru de maladie cardiaque et de démence. Les données proviennent de onze essais portant sur 720 personnes, avec des doses d'oméga-3 allant de 0,2 à 6 g par jour. Des niveaux élevés d'homocystéine sont considérés comme un marqueur de maladie cardiaque et comme un facteur de risque d'athérosclérose.

(*Nutrition*, published online ahead of print, doi: 10.1016/J.nut.2010.12.011)

