

Alimentation, et stress oxydant

Limoges mars 2009

J. LONDON

Université Paris-Diderot

Présidente de l'AFRT

Métabolisme

- Ensemble de réactions chimiques et d'échanges d'énergie ayant lieu dans un organisme
- **Métabolisme de Base:**
 - permet d'assurer les besoins énergétiques de l'organisme
 - c'est un équilibre entre la prise alimentaire et le catabolisme des aliments
- **Métabolismes secondaires**
 - concernent tous les organes: intestinal, cardiaque, musculaire, neuronal
 - concernent toutes sortes de molécules:
 - les sucres (glucose)
 - les vitamines (A, B,C, D, E)
 - les oligoéléments (calcium, sélénium, magnésium, fer, etc)
 - les antioxydant (pour répondre à un stress et surtout au vieillissement)

Trisomie 21, Phénotype et métabolismes

- Dymorphologie: cœur, membres, face *métabolismes divers au cours du développement*
- Faible contrôle neuromoteur: *neuronal, musculaire, vitaminique et oligo-éléments*
- Faiblesse musculaire: *musculaire*
- Anomalies du sommeil: *neuronal*
- Vieillessement: *stress oxydant, diverses carences*

Le développement précoce et les métabolismes (Ia)

Alimentation lors de la petite enfance

L'allaitement maternel est reconnu pour être extrêmement bénéfique

qu'en est-il pour les bébés atteints du syndrome ESDL puisqu'ils sont plus lents, moins énergiques mais aussi la maman peut-être plus stressée et avoir moins de montée de lait?

Le développement précoce et la nutrition (Ib)

Seulement trois études sur le sujet: Aumonier ME 1983; Hopman E. et al. 1998; Pisacane A. et al. 2003

Résultats de l'étude italienne:

- **Aucun allaitement chez DS: 57% au lieu de 15% chez témoins**
- **Allaitement moins de 3 mois chez DS: 21% au lieu de 42% chez témoins**
- **Allaitement de plus de 3 mois chez DS: 22% au lieu de 43% chez témoins**

- **Allaitement d'enfants Ts21 admis en soins néonataux:**
 - **aucun allaitement: 70%**
 - **allaitement de moins de 3 mois: 21%**
 - **allaitement de plus de 3 mois: 7%**

CONCLUSION

il faut faire des programmes pour aider les mamans à allaiter leurs bébés atteints du syndrome ESDL

Le développement précoce et les métabolismes (IIa)

Etudes de Van Dyke et al. 1990 et Sterling et al. 1992

Table 2. Feeding Problems in Down syndrome

Cause	Result	Feeding problem
Periodontal disease	Tooth loss	Poor chewing; pain
Reduced saliva Production	Dry mouth	Poor feeding
large tongue	Oral food loss	Difficulties swallowing
small oral cavity	Poor chewing	Incomplete chewing of food choking
narrow, short palate	Nasal aspiration	Pain; sneezing, choking
Severe bruxism	Dental damage	Pain; poor feeding
oral hypotonia	Poor suck	Choking, poor feeding
abnormal tongue movement	Pocketing of food	Retention of food; choking
uncoordinated suck and swallowing	Poor swallowing	Choking; aspiration; emesis

Ref: Van Dyke et al., 1990; Sterling et al., 1992.

Le développement précoce et les métabolismes (IIb)

Peut-on diminuer les difficultés que présentent les patients à s'alimenter et en diminuer ainsi les conséquences?

(Etudes de Unonu et al.1992;de Spender et al. 1996, Hennequin et al.2005)

- Les patients **mastiquent plus longtemps** des aliments comme: pain, chocolat, saucisse mais surtout des aliments durs comme carottes et pommes **mais aussi les refusent**
- Les patients **avalent sans mastiquer assez ou même refusent** des aliments comme la viande et le fromage

Le développement précoce et les métabolismes (IIc)

CONSEQUENCES EVENTUELLES

- **Problèmes de constipation** liés à la mauvaise mastication des aliments

(20 fois plus de problèmes gastro-intestinaux chez les patients que chez les contrôles)

- **Carences nutritionnelles** peuvent provenir d'un refus de certains aliments à cause de la difficulté à les mastiquer

- Absorption **d'aliments riches en sucres: augmentation risques d'obésité**

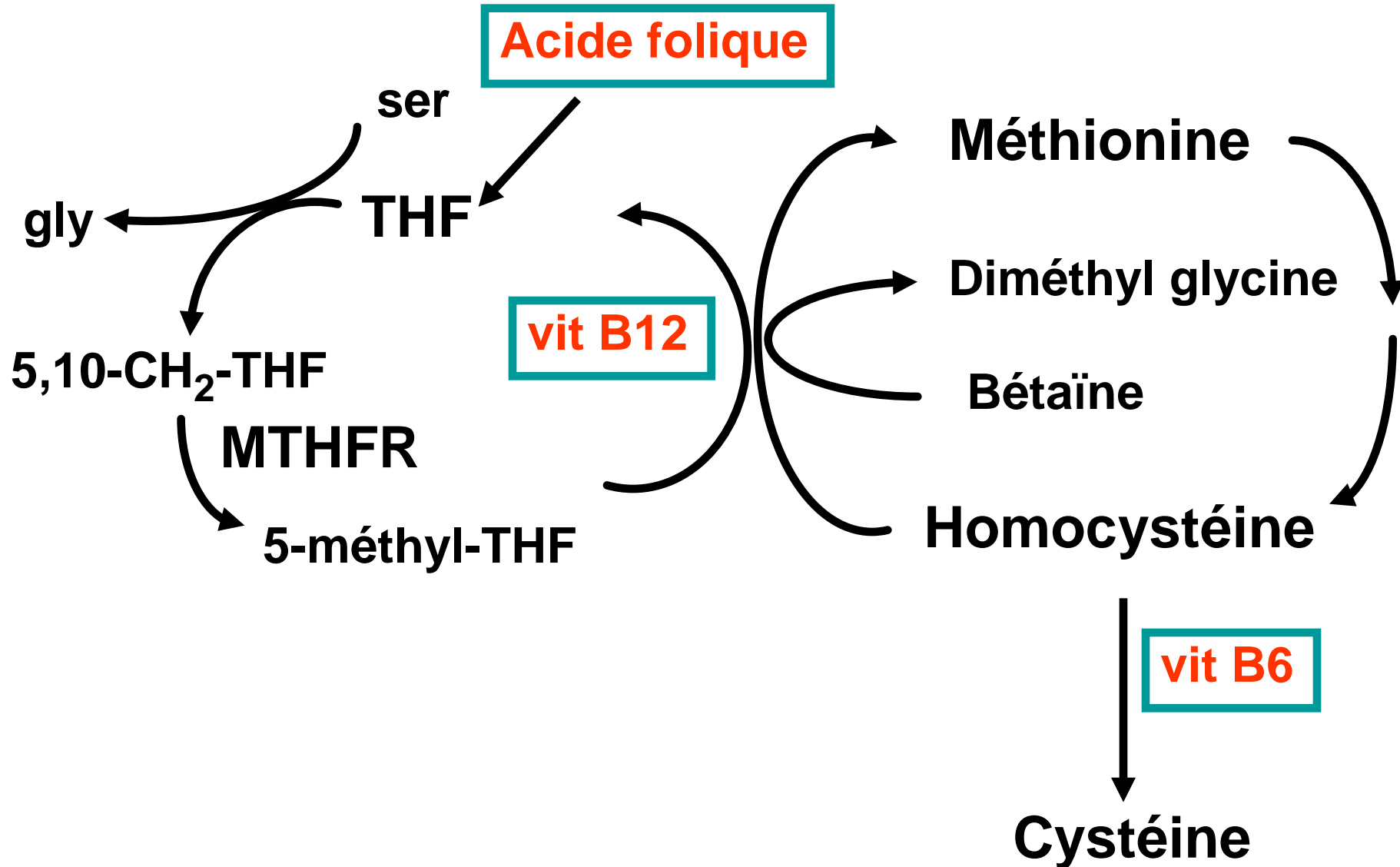
- Mauvaise absorption digestive peut accroître les **déficits immunologiques** et augmenter les **problèmes de vieillissement**

Les difficultés de mastication et les refus d'aliments ne font pas partie du symptôme de déficience mentale mais peuvent être du moins en partie réglées par une intervention précoce (Hennequin et al. 2005)

Déficits en vitamines et en acides aminés

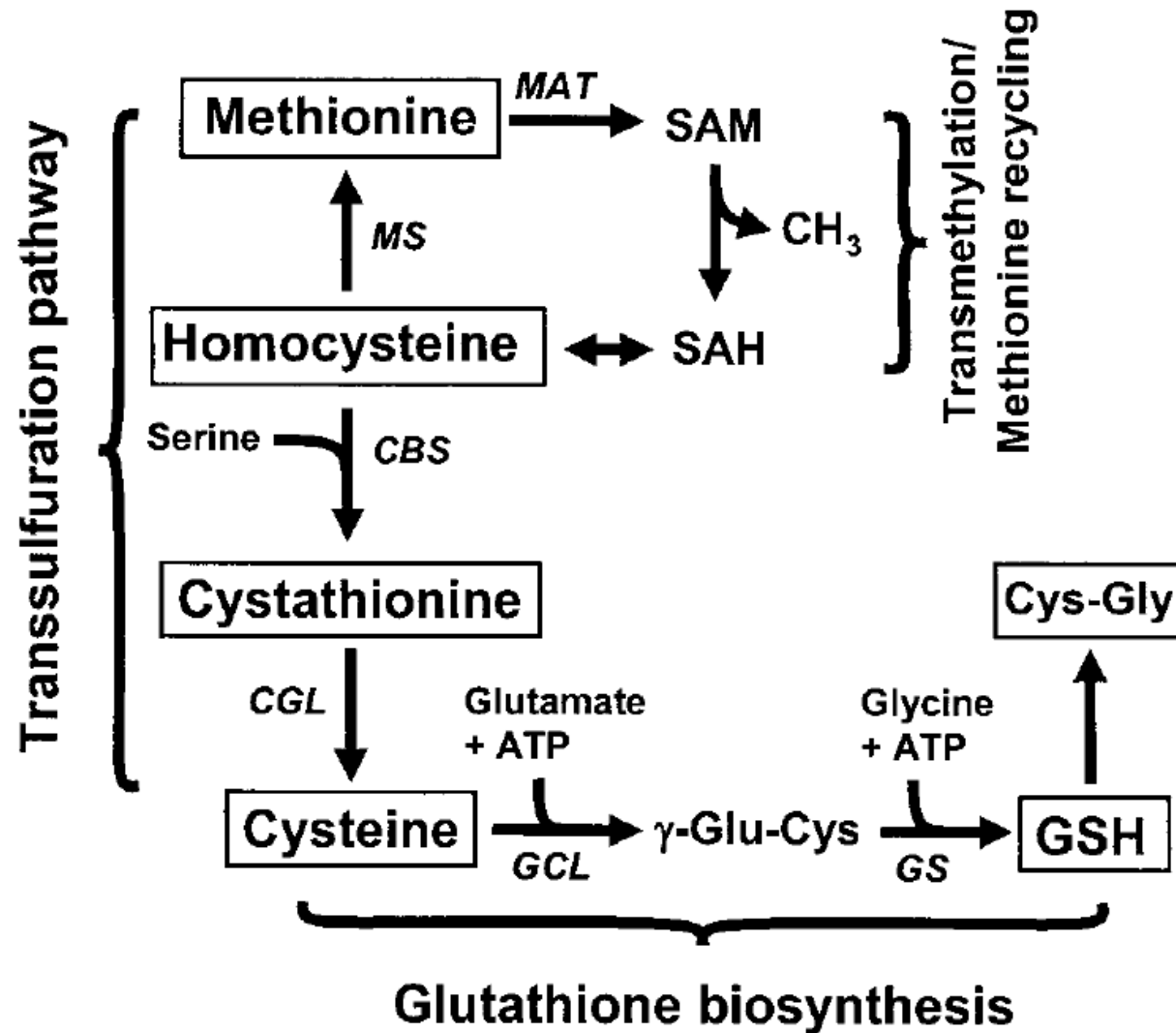
- Elles sont toutes diminuées
- Déficience générale en acides aminés sauf la cystéine liée au métabolisme des **folates** et de l'homocystéine

Métabolisme de l'homocystéine



Age-associated perturbations in glutathione synthesis in mouse liver

Dikran TOROSER and Rajindar S. SOHAL¹



Scheme 1 Schematic representation of the hepatic *trans*-sulfuration and glutathione biosynthetic pathways

Métabolisme énergétique et cardiaque

Étude des chercheurs de Grenoble (Bricout VA et al. 2008)

	Contrôles	DS
Hommes âgés de (ans)	22.5 ± 1	22.5 ± 1
taille	170.6 ± 1.2	160.0 ± 2.2**
Poids (Kg)	67.6 ± 1.5	63.1 ± 2.2
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	23.3 ± 0.6	24.6 ± 0.7
Masse grasseuse (%)	13.5 ± 0.9	19.9 ± 1.3***
Rythme cardiaque (b/min)	64.2 ± 2.1	57.7 ± 2 **
Pic au repos du rythme Cardiaque	194 ± 2	180 ± 3.7 **
Prise maximale d'oxygène	129 ± 5	95 ± 6 ***
Lactémie (nmol/l)	13.4 ± 0.46	6.71 ± 0.67**
VO ₂ max(ml/kg/min)	60.8 ± 2.4	44.4 ± 3,3***

** P < 0.01; *** P < 0.001

Conclusions des études du groupe de Grenoble

- Ces sujets sont stressés (GH augmentée) devant une tâche inconnue
- Ces sujets ont une masse graisseuse augmentée en même temps que la leptine et la testostérone est augmentée
- Hypotestosteronémie est souvent associée à une diminution de masse musculaire et une augmentation de masse graisseuse
- Adrénaline est augmentée au repos et reste augmentée après exercice
- **CEPENDANT** ces sujets (de Grenoble) ne sont pas plus gros bien que un peu plus petits!! Ils paraissent presque minces par rapport à d'autres patients!
- **LA RECETTE**: les faire marcher le plus tôt possible , faire toute sorte d'activité physique (arts du cirque) et continuer à faire de l'exercice physique voir du sport!!

Stress oxydant et Trisomie 21

nombreuse etudes depuis longtemps

J.Borg (St Etienne)

Radicaux libres: molécules avec un ou plusieurs électrons libres

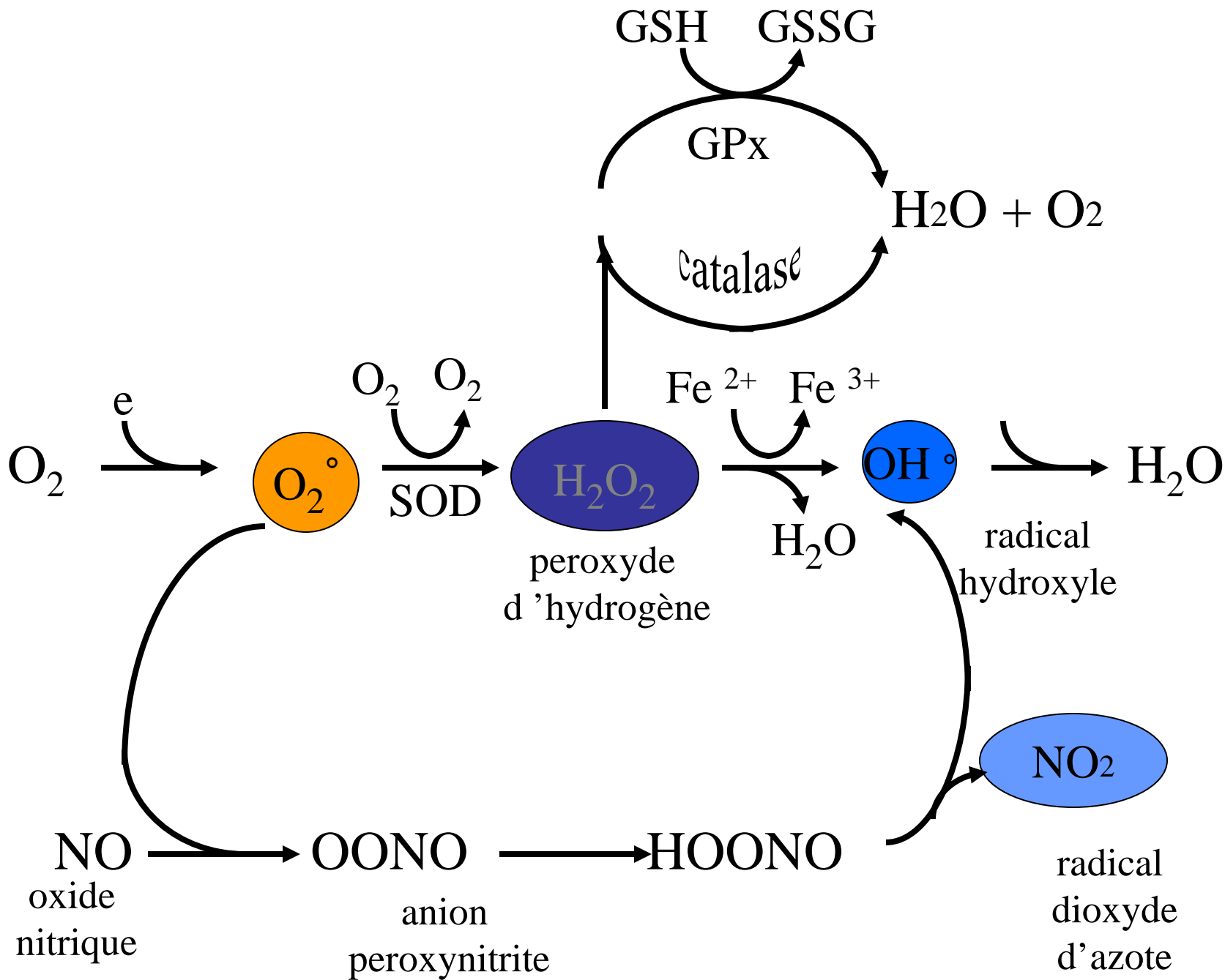
exemples:

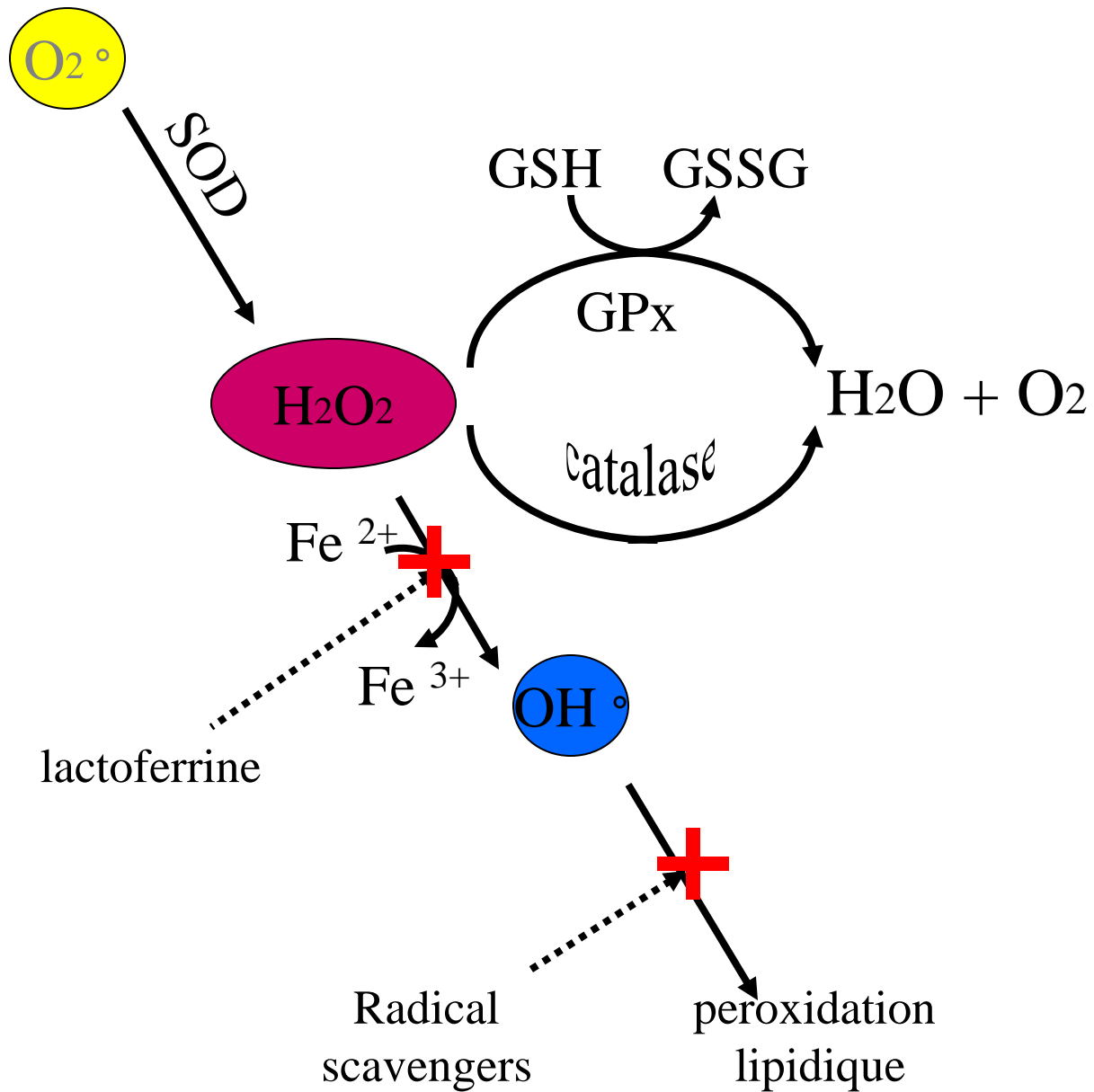
oxygène et dérivés

ions métalliques de transition

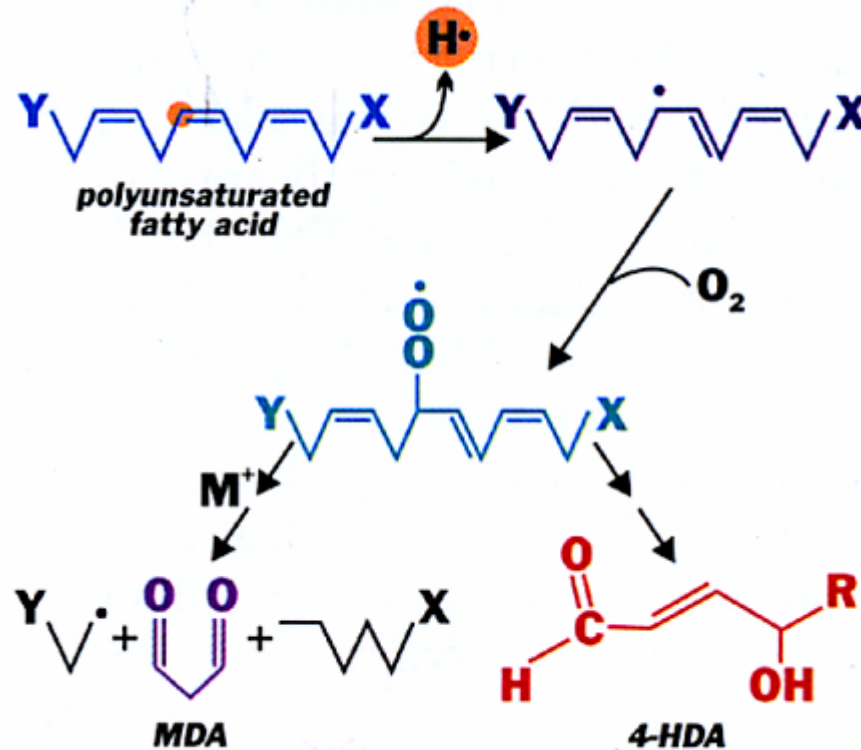
atome H

oxyde d'azote: NO





Cibles des radicaux libres



- Lipides: peroxydation
- Protéines: carbonylées
- Acides nucléiques: oxydés

enzymes anti-oxydantes

SUPEROXIDE DISMUTASE

SOD catalyse la formation de peroxyde d'hydrogène qui est

catabolisé par la **catalase (CAT)** ou la **glutathion peroxydase (GPX)**
dont le site actif contient un atome de sélénium

ETUDE PILOTE AU CHU DE ST ETIENNE

J. Borg, B de Freminville

Trisomie 21 Témoins

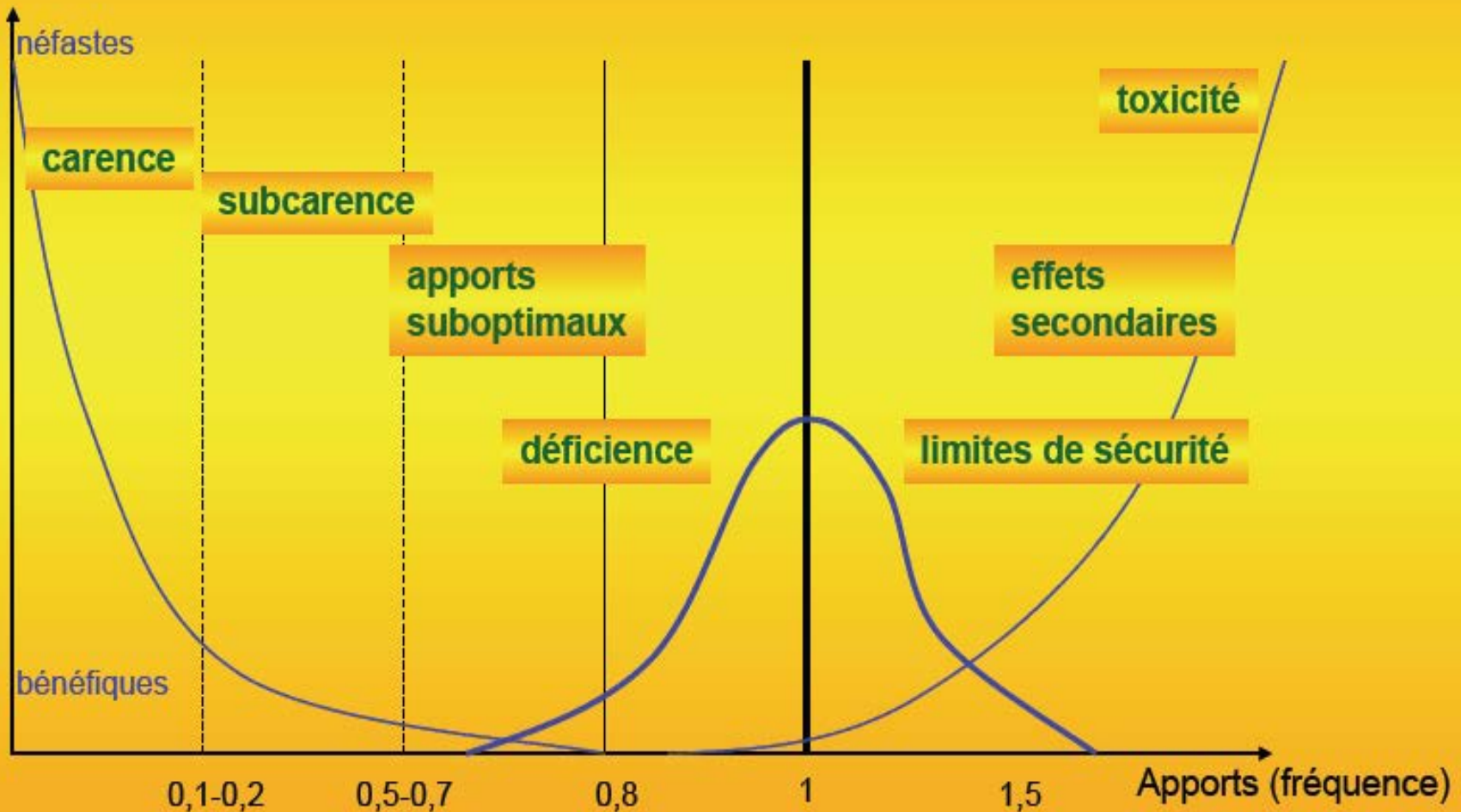
SOD (U/mg Hb)	1.75 ± 0.043 *	1.064 ± 0.023
GPX (U/g Hb)	44.1 ± 2.0 *	32.6 ± 1.1
Protéines carbonylées (µmol/L)	54.95 ± 7.14 *	16.64 ± 3.45
MDA (µmol/L)	0.097 ± 0.005	0.101 ± 0.006
Glutathion (mM)	3.23 ± 0.26 *	2.58 ± 0.16

Comment améliorer les défenses anti-oxydantes ?

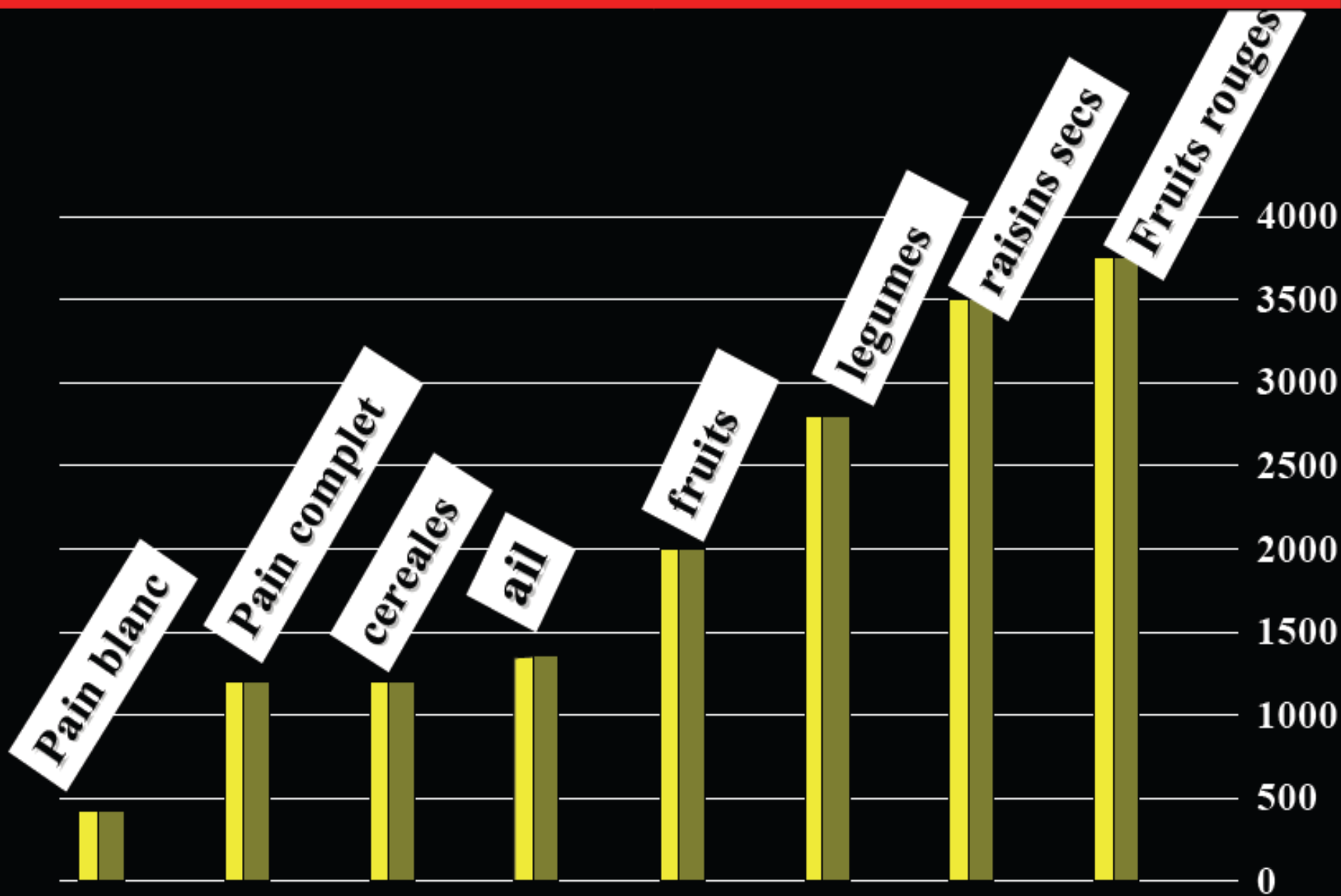
- Cofacteurs enzymatiques (Selenium, GSH: glutathion réduit)
- Scavengers (vit E + C; B9 + B12)
 - **Par apports nutritionnels**
 - **Par l'exercice physique**

Apports nutritionnels conseillés (ANC)

Effets



Capacité Antioxydante Totale/100g d'aliments



(Miller H. J. Am. Coll. Nutr. 19, 312S-319S.2000)

TYROÏDE et TRISOMIE 21 (I)

- La plupart des patients ont une hypothyroïdie (30-60% des patients)
 - TSH augmentée 10mU/l et plus;
 - les hormones T3 et T4 peuvent être autour de la normale
- Les conséquences s'il n'y a pas de traitement sont:
 - fatigue, prise de poids, peau sèche, chute des cheveux, diminution du rythme cardiaque

THYROÏDE et TRISOMIE 21 (II)

- Etude récente de l'équipe de J.JM de Vijlder (2005) montre qu'il y a une **très légère hypothyroïdie** augmentation de TSH (autour de 6-7mU/l) **chez 80% des nouveaux nés** et dans 30% des jeunes enfants. **Un traitement à la thyroxine dès la naissance** (6.25µg) donnant des taux de TSH (0.4-4.0mU/l) et des taux de T4 libre(18-24pmol/l) pendant deux ans donne des améliorations quoique légères dans de nombreux domaines:
 - retard à la marche diminué, légère amélioration des fonctions cognitives, légère augmentation de la taille et du poids
- Traitement indispensable lorsqu'une vraie hypothyroïdie est déclarée!!!
- Attention quelque cas d'hyperthyroïdie
- **NECESSITE ABSOLUE de TESTER LES HORMONES THYROÏDIENNES chez TOUS LES PATIENTS et le plus tôt possible!!**

OBESITE

- **Causes:**

- faible métabolisme de base
- Vie sédentaire habituelle ou due à des conditions médicales
 - Mauvais régime alimentaire
- Hypothyroïdisme
- Causes génétiques?

- **Conséquences:**

- Difficultés de mouvement
- Difficultés de respiration
- diabète sucré
- Anomalies musculaires et squelettiques
- Apnées du sommeil
- Mauvaise estime de soi

Conclusions

- Identifier le plus tôt possible les profils métaboliques (mais ce n'est pas si facile compte tenu du petit nombre de patients dans des protocoles de recherche et de l'hétérogénéité des patients)
- Eviter le plus possible problèmes liés à la cavité buccale (dentition, salivation, mastication)
- Prévenir par l'alimentation, le sport, l'hygiène, les déficits divers éventuels
- Prévenir les déficits biochimiques liés au vieillissement précoces (peau, cheveu, dépression)
- Comprendre les déficits neuronaux précoces grâce aux modèles animaux de la trisomie 21 et de la maladie d'Alzheimer

