



NEWSLETTER

TABLE DES MATIÈRES

Les micronutriments dans la dermatite atopique **1** | Les acides gras oméga 3 réduisent le risque d'accouchement prématuré **2** | L'intérêt du safran dans la dépression **3** | Les micronutriments réduisent le risque de cataracte **4** | L'exposition chronique aux métaux lourds augmente le risque cardiovasculaire **5** | Les tocotriénols, l'autre vitamine E **6** | Les micronutriments dans la stéatose hépatique non alcoolique **7** | Rétrospective du congrès des médecins 2019 **8**

ÉDITORIAL

Chères lectrices,
chers lecteurs,

Comme le savent déjà ceux qui lisent notre newsletter, les micronutriments ne sont pas seulement nécessaires pour couvrir les besoins nutritionnels quotidiens. Bien souvent, ils constituent plutôt des solutions bien tolérées pour traiter ou accompagner différentes pathologies. Nous avons donc été très intéressés d'apprendre, à l'occasion de notre congrès annuel des médecins, que les données probantes recueillies ont suscité une utilisation accrue des micronutriments dans la pratique clinique courante.

Dans les derniers numéros de notre newsletter, nous vous avons parlé davantage des substances végétales secondaires, des probiotiques et d'autres principes actifs de grand intérêt. Nous avons à cœur d'informer aussi nos lecteurs sur ces précieuses substances bioactives, car elles peuvent (et doivent, dans certains cas) être associées à des micronutriments pour offrir des résultats remarquables.

Nous avons le plaisir de compiler pour vous, tous les six mois, les actualités du monde des micronutriments et apparentés. Nous vous souhaitons une bonne lecture!

Bien cordialement,
Tanja Zimmermann
Membre du conseil
de la fondation Burgerstein

Les micronutriments dans le traitement adjuvant de la dermatite atopique

La dermatite atopique, ou névrodermite, est une maladie chronique de la peau évoluant par poussées, qui se caractérise par des rougeurs, des démangeaisons, des crevasses et une inflammation de la peau. Ses causes ne sont que partiellement connues et plusieurs facteurs sont probablement en cause. Chez la plupart des patients, la maladie apparaît dès la petite enfance, voire dès les premiers mois. La prévalence mondiale de la dermatite atopique a progressé ces 30 dernières années. Dans les pays développés, elle touche entre 10 et 20 % des enfants et 1 à 3 % des adultes.

Le traitement fait appel à des glucocorticoïdes topiques et à des pommades qui reconstituent le film lipidique de la peau. Des traitements anti-inflammatoires systémiques sont nécessaires en cas d'eczéma sévère. En médecine orthomoléculaire, on a surtout recours à des nutriments anti-inflammatoires, antiallergiques et immunomodulateurs. Nous allons en voir quelques-uns ci-après.

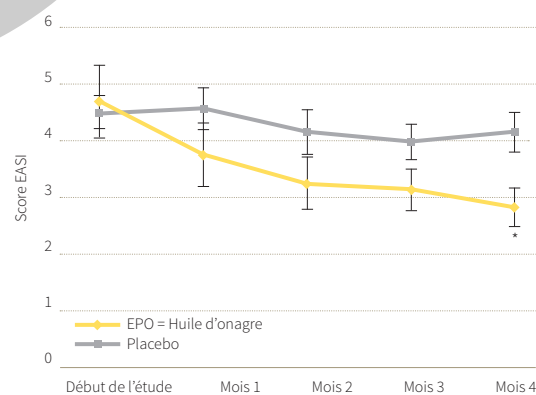
L'ACIDE GAMMA-LINOLÉNIQUE

Certains indices suggèrent que l'activité de la delta-6-désaturase serait anormale chez les personnes souffrant de dermatite atopique, avec pour conséquence une diminution de la synthèse de l'acide gamma-linolénique (GLA, un acide gras oméga 6) et de l'acide linoléique. Le GLA est un constituant indispensable de la couche lipidique cutanée et possède des propriétés anti-inflammatoires. Les huiles de bourrache, d'onagre et de pépins de cassis sont particulièrement riches en GLA.

Une récente publication a examiné l'effet d'une supplémentation quotidienne en huile d'onagre chez des patients souffrant de névrodermite.¹ Cet essai randomisé en double insu, contrôlé par placebo, portait sur 50 patients âgés de 2 à 24 ans

qui ont pris chaque jour soit 4 x 1 capsule de 450 mg d'huile d'onagre (40 mg de GLA), soit un placebo d'apparence similaire contenant de l'huile de soja. Les enfants de 2 à 12 ans n'ont reçu que deux doses par jour. Le score EASI (indice de sévérité de l'étendue de l'eczéma), la perte d'eau transépidermique (TEWL), l'humidité cutanée, les démangeaisons sur une échelle visuelle analogique (EVA) et les IgE sanguines ont été mesurés au début de l'étude et après quatre mois.

Figure 1



Amélioration significative du score EASI par la prise d'huile d'onagre (EPO) pendant 4 mois, en comparaison avec le groupe placebo.

Après l'intervention, le groupe ayant reçu la préparation à l'étude présentait une amélioration significative du score EASI ($p = 0,010$) par rapport au groupe placebo (voir la Fig. 1). La diminution de la perte d'eau transépidermique (TEWL) ou l'augmentation de l'hydratation de la peau (avant-bras) étaient plus prononcées dans le groupe sous huile d'onagre que dans le groupe placebo, quoique ces différences n'aient pas été significatives.

Aucune différence n'a été observée concernant les démangeaisons notées sur l'EVA ni concernant le dosage des IgE sanguines.

Par ailleurs, une étude ouverte de 2014 a montré que l'amélioration clinique des symptômes de névrodermite apportée par une supplémentation en GLA est liée à l'importance de l'élévation du taux plasmatique de GLA ($p = 0,008$).²

LA VITAMINE D3

La vitamine D3 active (1,25-(OH)₂ vitamine D3) semble induire l'expression, au niveau de la peau, de peptides ayant une action antimicrobienne (par exemple la cathélicidine) et des propriétés immunosuppressives. Elle aiderait également à empêcher les infections cutanées, fréquentes chez les patients souffrant de névrodermite. Dans une étude randomisée en double insu contrôlée par placebo, portant sur 24 personnes auxquelles 2000 UI de vitamine D ou un placebo ont été administrés, on a constaté au bout de quatre semaines, dans le groupe de traitement actif, une amélioration significative du score SCORAD (score de sévérité de la dermatite atopique) et de l'indice d'érythème par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$).³ En outre, une corrélation inverse a été observée entre le taux sérique de vitamine D et la colonisation par *Staphylococcus aureus* ainsi que le score SCORAD ($p < 0,001$).

Une méta-analyse de 2016 a montré que les patients souffrant de névrodermite présentaient un taux sérique de vitamine D (25(OH)D) plus faible que les personnes en bonne santé (différence moyenne standardisée = $-2,03$ ng/ml; IC à 95 % de $-2,52$ à $0,78$) et que le score SCORAD et l'indice EASI diminuaient après une supplémentation en vitamine D (1000-1600 UI par jour, 1-2 mois).⁴

LES PROBIOTIQUES

Une récente méta-analyse a étudié les effets des probiotiques dans le traitement des névrodermites chez des enfants.⁵ Cette méta-analyse incluait en tout 13 études randomisées en double insu contrôlées par placebo et les données de 1070 enfants. Elle a mis en évidence des valeurs du score SCORAD significativement meilleures après la prise de probiotiques que dans les groupes témoins ($p < 0,001$). Les analyses des sous-groupes ont montré que cette amélioration concernait les études avec des probiotiques multi-spécifiques ainsi qu'avec *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus salivarius*. Une étude menée avec *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 a également donné de très bons résultats.

La confirmation scientifique des effets positifs des probiotiques dans la dermatite atopique est suffisamment établie aujourd'hui pour que leur utilisation soit recommandée dans les directives actuelles de l'Organisation mondiale d'allergologie (WAO).⁶

AUTRES MICRONUTRIENTS

Les micronutriments suivants ont également été étudiés, et parfois utilisés: l'huile de poisson, le zinc, le sélénium, le calcium, le magnésium et la vitamine C. Les données concernant leur emploi dans la névrodermite sont toutefois encore hétérogènes.

À RETENIR

Sur la base de ces résultats, on constate que la prise de GLA, de vitamine D et de probiotiques peut apporter un bénéfice qui s'ajoute à celui du traitement standard pour les patients souffrant de névrodermite, notamment les enfants.

¹ Chung BY et al. Effect of evening primrose oil on Korean patients with mild atopic dermatitis. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical study. *Ann Dermatol* 2018;30(4):409-416.

² Simon D et al. Gamma-Linolenic Acid Levels Correlate with Clinical Efficacy of Evening Primrose Oil in Patients with Atopic Dermatitis. *Adv Ther* 2014;31:180-188.

³ Udompataikul M et al. The Effects of Oral Vitamin D Supplement on Atopic Dermatitis: A Clinical Trial with *Staphylococcus aureus* Colonization Determination. *J Med Assoc Thai* 2015;98 Suppl 9:S23-30.

⁴ Kim MJ et al. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2016;8(12):pii 789.

⁵ Huang R et al. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:392.

⁶ Fiocchi A et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy J* 2015; 8:4.

Les acides gras oméga 3 réduisent le risque d'accouchement prématuré

Un apport augmenté en acides gras poly-insaturés à chaîne longue oméga 3 au cours de la grossesse réduit le risque d'accouchement prématuré, comme l'a montré une analyse Cochrane récemment publiée.¹

Cette analyse incluait 70 études contrôlées randomisées portant sur un total de 19 927 femmes. Elle examinait le rôle d'un apport augmenté (par l'alimentation et par des suppléments) en acides gras oméga 3, en particulier en acide docosahexaénoïque (DHA) et en acide eicosapentaénoïque (EPA). Dans plusieurs des études incluses, des préparations contenant entre 500 et 1000 mg de DHA ont été administrées dès le début du 2^e trimestre de grossesse.

Cet apport accru en acides gras oméga 3 a fait baisser de 11 % le risque d'accouchement prématuré avant 37 semaines (RR: 0,89; IC à 95 %: de 0,81 à 0,97) et de 42 % le risque d'accouchement avant 34 semaines (RR: 0,58; IC à 95 %: de 0,44 à 0,77). En outre, le risque d'avoir un bébé de faible poids de naissance (< 2500 g) a été réduit de 10 % (RR: 0,90; IC à 95 %: de 0,82 à 0,99) et la mortalité périnatale des nouveau-nés de 25 % (RR: 0,75; IC à 95 %: de 0,54 à 1,03). En ce qui concerne les complications affectant la mère, on a observé une réduction de 16 % du risque de pré-éclampsie (RR 0,84; IC à 95 %: de 0,69 à 1,01). De nombreuses femmes enceintes ne consomment pas suffisamment d'acides gras oméga 3, comme l'a montré une récente étude

de la consommation réalisée en France.² **Or les données sur la réduction des accouchements prématurés et de leurs conséquences sont tout à fait convaincantes. Une supplémentation en acides gras oméga 3 pendant la grossesse est donc importante, d'autant que les apports alimentaires sont le plus souvent insuffisants.**

¹ Middleton P et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;11:CD003402.

² Tressou J et al. Very low inadequate dietary intakes of essential n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in pregnant and lactating French women: The INCA2 survey. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2019;140:3-10.

L'intérêt du safran dans la dépression

Tout le monde connaît le safran, une épice aussi précieuse qu'onéreuse, qui est extraite des stigmates rouges des fleurs de *Crocus sativus*. Si le safran coûte aussi cher, c'est parce que 150 000 à 200 000 fleurs

sont nécessaires pour en obtenir un kilogramme. En outre, la récolte se fait entièrement à la main et *Crocus sativus* ne fleurit qu'une fois par an, à l'automne, pendant quelques semaines.

Traditionnellement, le safran servait non seulement d'épice, mais aussi d'abortif (> 1,5 g) et de médicament dans différentes indications.

Il exerce également un effet positif sur l'humeur, qui serait dû à la crocine, un pigment du safran transformé en crocétine dans l'intestin grêle. La crocétine inhibe certains récepteurs du cerveau (les récepteurs NMDA) et freine ainsi la neurotransmission synaptique glutaminergique. Cela pourrait expliquer les effets positifs du safran sur la dépression.



DONNÉES D'ÉTUDES SUR DES EXTRAITS DE SAFRAN STANDARDISÉS ET BREVETÉS

Dans la première étude¹, 128 adultes «déprimés» ont été répartis en trois groupes. Le groupe placebo a reçu une préparation placebo, le deuxième groupe a reçu 22 mg d'affron® (11 mg le matin et 11 mg à midi) et le troisième 28 mg d'affron® (14 mg le matin et 14 mg à midi). affron® est un extrait contenant plus de 3,5 % de crocine et du safranal. L'humeur des sujets a été évaluée à l'aide de questionnaires normalisés (POMS, PANAS, DASS-21) et la qualité de leur sommeil à l'aide de l'indice PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index).

Après quatre semaines de prise, on a constaté une amélioration significative et dose-dépendante de l'humeur (moins de tension, de dépression, de fatigue, de désorientation, plus d'énergie dans le score POMS, moins de perceptions négatives dans le score PANAS, moins de dépression, d'anxiété et de stress sur l'échelle DASS-21). La qualité du sommeil est cependant restée inchangée.

Ce résultat a été confirmé par une autre étude² portant sur 80 adolescents (de 12 à 16 ans) qui présentaient des symptômes anxieux ou dépressifs légers à modérés et ne prenaient aucun traitement médicamenteux. Après huit semaines, les jeunes du

groupe sous safran étaient plus nombreux que ceux du groupe placebo à présenter une amélioration significative des symptômes étudiés (taux de répondeurs [plus de 50 % de réduction des symptômes]: 11 % avec le placebo, 37 %, avec affron®, $P < 0,01$; amélioration moyenne: 17 % avec le placebo, 33 % avec affron®, $P < 0,05$).

Une autre étude a montré qu'aussi bien affron® qu'un extrait de curcuma pouvaient améliorer les symptômes dépressifs. L'administration combinée des deux n'amplifiait toutefois pas cet effet.³

L'efficacité des extraits de safran sur les troubles dépressifs légers à modérés a depuis été analysée dans deux méta-analyses, l'une de Yang et al.⁴ (2018) portant sur sept études et l'autre, de Toth et al. (2018)⁵, sur neuf études. Ces deux méta-analyses ont montré que les extraits de safran étaient efficaces en comparaison avec les préparations placebo dans la dépression légère à modérée et que l'amélioration des symptômes était comparable à celle apportée par les antidépresseurs. En outre, les extraits de safran sont bien tolérés et aucun effet secondaire grave n'a été rapporté jusqu'à présent.

CONCLUSIONS

Les extraits de safran peuvent améliorer les symptômes dépressifs légers à modérés. Il est cependant important d'utiliser des extraits bien standardisés et testés dans le cadre d'essais cliniques.

¹ Kell G. et al. affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Thera Med* 2017;33:58-64.

² Lopresti AL et al. affron®, a standardised extract from saffron (*Crocus sativus* L.) for the treatment of youth anxiety and depressive symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affective Disorders* 2018;232:349-357.

³ Lopresti AL & Drummond PD. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affective Disorders* 2017;207:188-196.

⁴ Yang X et al. Comparative efficacy and safety of *Crocus sativus* L. for treating mild to moderate major depressive disorder in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1297-1305.

⁵ Tóth B et al. The efficacy of saffron in the treatment of mild to moderate depression: a meta-analysis. *Planta Med.* 2018. doi: org/10.1055/a-0660-9565.

Certaines vitamines et des caroténoïdes réduisent le risque de cataracte

La cataracte liée à l'âge est la première cause de handicap visuel chez les personnes âgées en Suisse. Plus des deux tiers de la population âgée de plus de 80 ans en sont atteints. Les symptômes de la cataracte sont une gêne à la lumière naturelle, la vision d'un halo lumineux autour des sources de lumière, la baisse de la vision nocturne et une vision floue.

Les facteurs de risque importants de cataracte liée à l'âge sont, outre l'âge, les prédispositions génétiques, les rayons ultraviolets, le diabète sucré, une exposition chronique aux métaux lourds et des apports réduits en antioxydants. Il n'existe à ce jour aucun médicament capable de stopper ou d'inverser le développement de la cataracte. Le seul traitement est chirurgical. Jusqu'à 100 000 opérations de la cataracte sont pratiquées en Suisse chaque année. Bien que cette opération soit relativement simple et sans risque, elle entraîne un coût considérable pour le système de santé national. On estime qu'en repoussant de 10 ans le moment de l'opération, on pourrait réduire d'environ 50 % le nombre de personnes qui en auraient besoin.

La cataracte liée à l'âge est une opacification du cristallin qui progresse avec le vieillissement. Une récente méta-analyse montre qu'un apport important en vitamines A, C et E et en différents caroténoïdes est associé à un risque plus faible de développer une cataracte avec l'âge. L'effet est particulièrement évident dans les études de cohorte analysées.

Le cristallin a un métabolisme très actif. Il possède très peu de cellules (qui produisent, entre autres, des protéines transparentes) pour fonctionner et rester transparent. En outre, il ne possède pas de vaisseaux sanguins, mais absorbe les nutriments présents dans l'humeur aqueuse de l'œil. L'oxydation des protéines de structure et d'enzymes cellulaires importantes endommage le cristallin. Les principaux responsables sont divers déchets toxiques du métabolisme cellulaire, les radicaux libres et les rayons ultraviolets. Les vitamines A, C et E et de nombreux caroténoïdes ont un effet antioxydant, donc protecteur de l'intégrité structurale et de la fonction du cristallin. Ils capturent les radicaux libres et réduisent ainsi la concentration intra- et extracellulaire de ceux-ci.

Une méta-analyse antérieure d'études de cohorte a montré qu'un apport important en caroténoïdes tels que la lutéine et la zéaxanthine était associé à un risque plus faible de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). On pense que les mécanismes qui entraînent l'apparition de cette affection (une dégénérescence de la rétine) sont similaires à ceux qui provoquent la cataracte.

C'est pourquoi Jiang et son équipe ont récemment évalué aussi les effets protecteurs d'un apport élevé en vitamines et en caroténoïdes sur la cataracte liée à l'âge. Leur méta-analyse porte sur 20 études (8 études randomisées et 12 études de cohorte) totalisant près de 350 000 participants.¹

Les études de cohorte portaient sur près de 200 000 sujets au total. Six des études étaient prospectives, avec exclusion des cas de cataracte présents au début de l'étude; les six autres incluaient des cataractes existantes (études longitudinales). Tous les sujets étaient âgés de plus de 40 ans et la durée d'observation était comprise entre 5 et 15 ans. L'apport en vitamines et en caroténoïdes a été déterminé à l'aide d'un questionnaire et les données ont été ajustées en fonction de l'âge, du tabagisme et d'autres facteurs de risque tels que le diabète. Dans la plupart des études, l'apport en vitamines le plus élevé a été comparé avec le plus faible (voir le Tableau).

Vitamine ou caroténoïde	Réduction du risque
Vitamine A	moins 19 % RR: 0,81; IC à 95 %: de 0,71 à 0,92; p = 0,001
Vitamine C	moins 20 % RR: 0,80; IC à 95 %: de 0,72 à 0,88; p < 0,001
Vitamine E	moins 10 % RR: 0,90; IC à 95 %: de 0,80 à 1,00; p = 0,049
Bêta-carotène	moins 10 % RR: 0,90; IC à 95 %: de 0,83 à 0,99; p = 0,023
Lutéine et zéaxanthine	moins 19 % RR: 0,81; IC à 95 %: de 0,75 à 0,89; p < 0,001

Tableau: Apport élevé en vitamines et risque de cataracte

Pour l' α -carotène, la β -cryptoxanthine et les caroténoïdes totaux, les études de cohorte ont aussi montré une tendance à la réduction du risque avec des apports importants, mais les résultats n'étaient pas significatifs.

Parmi les études cliniques randomisées, les chercheurs ont trouvé six études concernant la vitamine E et quatre autres sur le β -carotène. Celles-ci n'ont mis en évidence aucun effet de la supplémentation en vitamine E ou en bêta-carotène sur la fréquence de la cataracte liée à l'âge.

DISCUSSION

Les études de cohorte incluses dans cette méta-analyse font apparaître des associations fortes entre un apport (nutritionnel) élevé en vitamines et en caroténoïdes et la réduction du risque de cataracte liée à l'âge. Toutefois, ces effets n'ont pas été retrouvés dans les essais cliniques randomisés sur la supplémentation en β -carotène et/ou en vitamine E. Les auteurs supposent que cela s'explique, entre autres, par la durée trop courte de l'observation (moins de 10 ans), car l'apparition de la cataracte est un processus très lent. Les autres raisons envisagées sont les doses parfois élevées dans les études, le bon état nutritionnel de certains sujets et le fait que le diagnostic de cataracte n'a le plus souvent pas été vérifié cliniquement. Les auteurs ne mentionnent pas un fait potentiellement important, à savoir l'origine des substances testées: β -carotène ou vitamine E purs/de synthèse ou provenant de sources naturelles.

Or on sait que, parmi les précurseurs de la vitamine A, le β -carotène de synthèse n'agit pas de la même façon qu'un spectre plus large de caroténoïdes.

On sait également qu'il existe des différences entre un racémate de dl- α -tocophérol de synthèse et une source de vitamine E naturelle contenant du d- α -tocophérol, et que cette différence se retrouve avec d'autres tocophérols (β , γ , δ) voire peut-être même avec des tocotriénols.

Un point intéressant de l'étude est qu'elle a analysé les rapports dose-efficacité. Les résultats sont parfois impressionnants:

- Pour 10 mg de lutéine ou de zéaxanthine de plus par jour, la réduction du risque de cataracte liée à l'âge était de 26 % (RR: 0,74; IC à 95 %: de 0,67 à 0,80; $p < 0,001$)
- Pour chaque incrément de 500 mg des apports en vitamine C, le risque diminuait de 18 % (RR: 0,82; IC à 95 %: de 0,74 à 0,91; $p < 0,001$)
- Pour chaque augmentation du bêta-carotène de 5 mg par jour, le risque a diminué de 8 % (RR: 0,92; IC à 95 %: de 0,88 à 0,96; $p < 0,001$)

- Une augmentation des apports en vitamine A de 5 mg par jour a fait baisser le risque de 6 % (RR: 0,94; IC à 95 %: de 0,90 à 0,98; $p < 0,001$)

Un apport alimentaire suffisant en antioxydants est donc important pour le cristallin.

La population pourrait l'obtenir en suivant la recommandation de consommer chaque jour au moins cinq portions de fruits et légumes. Or, même en tenant compte de la consommation de purs jus de fruits, de soupes et de sauces, seuls 18 % environ des Suisses suivent cette recommandation (EDI 2017). Bien que les estimations des risques par sous-groupes ne montrent aucune différence avec et sans suppléments, on ne peut certainement pas exclure un effet antioxydant bénéfique des suppléments, comment en attestent les rapports dose-efficacité impressionnants obtenus (surtout avec la vitamine C, la zéaxanthine et la lutéine).

¹ Jiang H et al., Dietary Vitamin and Carotenoid Intake and Risk of Age-related Cataract. Am J Clin Nutr 2019 ;109 :43-54.

² DFI (Département fédéral de l'intérieur). Fiche thématique sur la nutrition Consommation de fruits et de légumes en Suisse en 2014 et 2015. Mars 2017.

L'exposition chronique aux métaux lourds augmente le risque cardiovasculaire

L'influence sur la santé de l'exposition chronique aux métaux lourds fait partie des problématiques médicales négligées. On sait depuis longtemps que le cadmium et l'arsenic sont carcinogènes. Les publications sur la toxicologie décrivent depuis des décennies les troubles du métabolisme que peuvent provoquer les métaux lourds. Et pourtant, le problème est presque totalement ignoré dans la pratique médicale au quotidien.

contamination par les métaux a été mesurée dans le sang, les urines et les cheveux ou les ongles, sur une période d'observation de 5 à 36 ans.

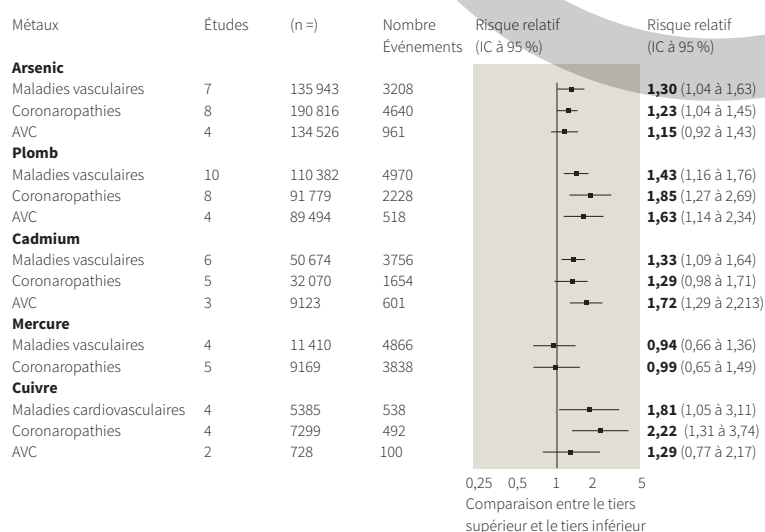
Les résultats (voir la Fig. 1) montrent que l'exposition chronique à l'arsenic, au plomb, au cadmium et au cuivre entraînait un accroissement notable du risque de maladies cardiovasculaires, des cardiopathies coronariennes et des accidents vasculaires cérébraux. En revanche, aucune corrélation de ce genre n'a été observée avec le mercure.

Les métaux et leurs composés peuvent être véhiculés dans le métabolisme humain à travers les aliments (p. ex. fruits de mer, arsenic dans le riz, plomb dans les légumes, céréales, etc.).² D'autres risques d'exposition doivent toutefois aussi être pris en compte: profession, mode de vie, bijoux, piercings, implants.

L'exposition chronique aux métaux entraîne, entre autres, un stress oxydant et une multiplication des inflammations, deux facteurs directement liés à la progression de l'artériosclérose et des lésions vasculaires.

La prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires devraient donc intégrer une recherche des métaux lourds par des analyses biologiques, afin de pouvoir reconnaître et exclure toute contamination.

Figure 1



La méta-analyse décrite ici et la revue systématique¹ de 37 études épidémiologiques (n = env. 348 000) visaient principalement à déterminer si les expositions toxiques chroniques au plomb, au mercure, au cadmium, à l'arsenic et au cuivre influencent sur le risque cardiovasculaire. Douze de ces études ont été menées en Amérique du Nord, 17 en Europe et 8 en Asie. La

¹ Chowdhury R et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018; 362:k3310.

² BfR (Office de l'environnement allemand) Aufnahme von Umweltkontaminanten über Lebensmittel (Cadmium, Blei, Quecksilber, Dioxine und PCB) Ergebnisse des Forschungsprojektes LEXUKon. 2010, ISBN 3-938163-70-4.

Les tocotriénols, l'autre vitamine E

Le terme de «vitamine E naturelle» désigne en réalité un groupe de huit molécules différentes: α -tocophérol, β -tocophérol, γ -tocophérol, δ -tocophérol, α -tocotriénol, β -tocotriénol, γ -tocotriénol et δ -tocotriénol.

Les tocotriénols (TT), à la différence des tocophérols (TP) utilisés généralement dans les préparations de vitamine E, n'ont qu'une faible activité vitaminique. Les tocotriénols, en particulier α , γ et δ , possèdent des propriétés biochimiques particulières qui doivent être considérées séparément de l'activité de la vitamine E (voir la Fig. 1).¹

Figure 1: Différentes propriétés des tocotriénols

Effets biochimiques	α -tocotriénol	β -tocotriénol	γ -tocotriénol	δ -tocotriénol
Antioxydant, neuroprotecteur (inhibition de la 12-lipoxygénase)	✓	✓	✓✓	✓✓
Anti-inflammatoire (NF- κ B, COX-2)	✓		✓	✓✓
Inhibition de la HMG-CoA réductase	✓		✓✓	✓✓
Ligand actif du récepteur des œstrogènes β (Er β)			✓✓	✓✓
Induction de l'apoptose dans divers types de cellules tumorales			✓✓	✓✓
Déclencheur de la libération de Ca ²⁺ par le réticulum endoplasmique			✓	✓

Leur origine joue un rôle important pour leur action, car ils sont présents dans leurs principales sources en quantités très variables (voir la Fig. 2)

Figure 2: Présence de tocotriénols

Sources	α -tocotriénol	β -tocotriénol	γ -tocotriénol	δ -tocotriénol	Rapport TP : TT
Son de riz	✓✓	(✓)	✓✓	(✓)	50 : 50
Huile de palme	✓✓	(✓)	✓✓ (✓)	(✓)	25 : 75
Rocou*			✓	✓✓✓	0,1 : 99,9

* Rocou (ou annatto) : épice rouge foncé, issue de graines, originaire d'Amérique Centrale et du Sud.

¹ Comitato R et al. Tocotrienols: a family of molecules with specific biological activities. *Antioxidants* 2017;6:93;doi:10.3390/antiox6040093.

² Shen CL et al. Tocotrienol supplementation suppressed bone resorption and oxidative stress in postmenopausal osteopenic women: a 12-week randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Osteoporosis Int* 2018;29(4):881-891.

³ Pervez MA et al. Effects of delta-tocotrienol supplementation on liver enzymes, inflammation, oxidative stress and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:170-176.

⁴ Tan SMQ et al. Tocotrienol-rich vitamin E from palm oil (Tocovid) and its effects in diabetes and diabetic nephropathy: a pilot phase II clinical trial. *Nutrients* 2018;10:1315;doi:10.3390/nu10091315.

⁵ Vasanthi HR et al. Multifaceted role of tocotrienols in cardioprotection supports their structure: function relation. *Genes Nutr* 2012;7:19-28.

Les données sur les effets des TT sont encore claires-mées et hétérogènes. Dans les études à leur sujet, ils sont malheureusement souvent associés à des quantités significatives de tocophérols (surtout d' α -tocophérol), ce qui complique l'interprétation correcte de l'action des différents tocotriénols.

Les TT semblent avoir des propriétés antioxydantes supérieures à celles des TP. En outre, ils semblent mieux se répartir dans les couches lipidiques de la membrane cellulaire (notamment dans le foie et le cerveau), et en plus grande quantité.

Quelques études récentes ont examiné l'utilisation des TT dans différentes pathologies.

OSTÉOPÉNIE / MÉNopause²

Dans une étude contrôlée par placebo en trois bras, des femmes ménopausées présentant une ostéopénie démontrée ont reçu pendant 12 semaines soit 430 mg

ou 860 mg de TT issus de rocou (composés à 90 % de δ -TT et 10 % de γ -TT), soit un placebo. Les deux groupes TT présentaient un taux urinaire significativement inférieur de N-télopeptides (NTX), un marqueur de la perte de substance osseuse. La 8-OHdG (8-hydroxy-2'-désoxyguanosine, marqueur du stress oxydant) et la PAO (phosphatase alcaline spécifique de l'os, mesurée dans le sérum) ainsi que le RANKL sérique (ligand de l'activateur du récepteur du facteur kappa-B, facteur de la maturation des ostéoclastes) étaient également abaissés. Les participantes ayant pris la plus forte dose de TT ont obtenu des résultats nettement meilleurs que le groupe à plus faible dose.

STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE (SHNA)³

Des patients (n = 64) présentant un index de stéatose hépatique (FLI) \geq 60 ont reçu pendant douze semaines soit 2 x 300 mg de δ -TT par jour, soit un placebo correspondant. Les paramètres étudiés et comparés étaient le profil lipidique, la fonction hépatique, la PCR-hs et le malondialdéhyde (MDA), un marqueur du stress oxydant. Après la période d'intervention, les aminotransaminases sériques, la PCR-hs, le MDA et le FLI étaient significativement réduits. L'apparence de la stéatose hépatique était cependant inchangée à l'échographie.

DIABÈTE ET NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE⁴

Dans le cadre d'une étude randomisée en double insu, contrôlée par placebo (n = 45, 2 x 200 mg de TT par jour pendant huit semaines), l'influence des TT sur divers paramètres a été étudiée chez des diabétiques de type 2: HbA1c, pression artérielle, marqueurs sériques (AGE, cystatine C), paramètres néphrologiques (taux de filtration glomérulaire, créatinine sérique, rapport albumine-créatinine urinaire, etc.). Seuls les patients diabétiques présentant une néphropathie diagnostiquée ou un rapport albumine-créatinine urinaire $>$ 10 mg/mmol ont été inclus dans l'étude. Les TT ont significativement réduit la créatinine sérique par rapport au groupe placebo (-11,28 \pm 4,31 μ mol/l; p = 0,014). Les autres valeurs mesurées n'ont pas été significativement influencées.

À RETENIR

Les tocotriénols possèdent des propriétés antioxydantes, neuroprotectrices et cardioprotectrices intéressantes.⁵

Des études de grande ampleur et plus nombreuses doivent être réalisées en utilisant des préparations de tocotriénols purs. L'origine des TT peut jouer un rôle important selon les objectifs visés.

Quels moyens efficaces contre la stéatose hépatique non alcoolique?

La stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) est l'une des maladies du foie les plus fréquentes au monde. Ses manifestations vont d'une simple infiltration graisseuse à la cirrhose du foie en passant par la stéatose inflammatoire. On estime qu'environ 24 % de la population européenne sont affectés. Les facteurs de risque de la SHNA sont le surpoids et les maladies qui lui sont associées (hypertension, diabète sucré et troubles du métabolisme des lipides) et l'âge avancé. La stéatose hépatique peut aussi affecter des personnes minces, par exemple à cause de prédispositions génétiques ou de la prise de certains médicaments.¹

Les symptômes de la stéatose hépatique dépendent de l'ampleur de l'infiltration graisseuse; ils vont d'une légère sensation de compression à de fortes douleurs dans la région du foie (à droite sous les côtes). Le diagnostic de stéatose hépatique prend en compte les antécédents, les analyses biologiques (p. ex. les enzymes hépatiques ALAT et ASAT) et les résultats de l'examen physique et de l'imagerie (p. ex. échographie et IRM). Dans les cas douteux, on a encore recours à la ponction-biopsie et à l'examen des tissus du foie.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Malgré les recherches intensives de l'industrie pharmaceutique, il n'existe actuellement aucun médicament autorisé pour traiter la SHNA.² Le traitement passe donc avant tout par des changements de mode de vie, en particulier une réduction de l'apport calorique et une augmentation de l'activité physique. Il est en particulier conseillé de réduire la consommation de sucres (notamment de fructose et de boissons sucrées), de graisses saturées, d'acides gras trans et de protéines animales.

FACTEURS NUTRITIONNELS DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DE LA SHNA

On connaît certains facteurs nutritionnels et micronutriments (voir l'illustration) qui protègent le foie contre la stéatose.

Acides gras oméga 3

Il est incontesté que les acides gras oméga 3 peuvent réduire le taux sanguin de triglycérides. Différentes études suggèrent en outre qu'une supplémentation avec 1 à 4 g d'acides gras oméga 3 peut réduire la teneur en graisse des tissus hépatiques. Son effet positif sur la sensibilité à l'insuline est en revanche moins évident. Il est conseillé aux patients atteints de stéatose hépatique de maintenir un rapport entre oméga 6 et oméga 3 de 1-2 : 1.³

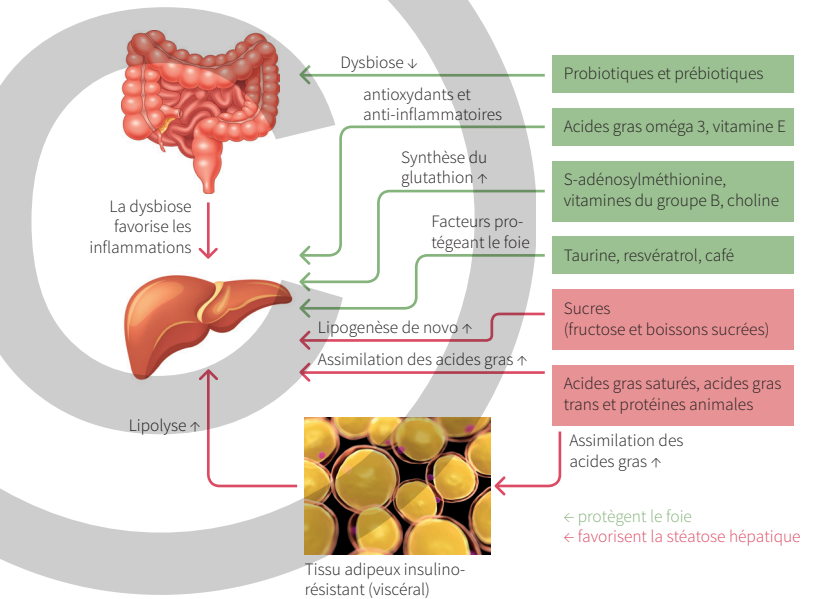
Vitamine E

La stéatose hépatique (SHNA) est associée à une élévation du stress oxydant et des phénomènes inflammatoires. La vitamine E (tocophérols et tocotriénols) est un puissant antioxydant liposoluble qui a aussi

un effet anti-inflammatoire. Les quelques études réalisées avec de la vitamine E attestent de l'efficacité de celle-ci chez environ 50 % des personnes affectées. Les sociétés européennes et américaines d'hépatologie recommandent, en présence d'une stéatose hépatique clairement démontrée (sans diabète), la prise de 800 UI de vitamine E naturelle (p. ex. d-alpha-tocophérol) par jour.²

Probiotiques et prébiotiques

Le rééquilibrage de la flore microbienne intestinale à l'aide de pro- et prébiotiques peut aussi freiner la progression de la stéatose hépatique, comme l'a confirmé une récente méta-analyse portant sur 25 études et 1309 patients.⁴



modifiée d'après Perdomo et al. 2019³

Autres facteurs nutritionnels

L'optimisation du cycle de méthylation entraîne la formation d'une plus grande quantité de glutathion, qui a un effet protecteur du foie. La choline (constituante de la lécithine), les vitamines du groupe B et la S-adenosylméthionine favorisent la synthèse du glutathion.⁵ La taurine, le resvératrol et le café (> 2 tasses par jour) sont aussi des facteurs de protection du foie.³

CONCLUSIONS

Le traitement de la stéatose hépatique s'appuie avant tout sur la réduction de l'apport calorique et l'augmentation de l'activité physique. La supplémentation en acides gras oméga 3, éventuellement en vitamine E, et la prise d'une préparation pro- et prébiotique peuvent également améliorer l'évolution de la maladie.

¹ Iqbal U et al. The epidemiology, risk profiling and diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine* 2019;6:41, doi:10.3390 / medicines6010041.

² Neuschwander-Tetri BA. Pharmacologic management of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2018;14(10):582-589.

³ Perdomo CM et al. Impact of nutritional changes on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2019;11,677, doi:10.3390 / nu11030677.

⁴ Loman BR et al. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2018;76(11):822-839.

⁵ Bakir MB et al. Evaluating the therapeutic potential of one-carbon donors in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Pharmacol* 2019;847:72-82.

Les micronutriments possèdent un potentiel prophylactique et thérapeutique dans de multiples domaines

Rapport du «13^e Congrès médical international sur les micronutriments en médecine», organisé par la Fondation Burgerstein à Brunnen, au bord du Lac des Quatre-Cantons

Le Dr Franz Riederer, PD, de Vienne, a démontré que la coenzyme Q10, mais aussi le magnésium et la vitamine B2 étaient capables, à eux seuls, de réduire de façon cliniquement significative la fréquence des migraines. Ces trois nutriments améliorent les réserves d'énergie mitochondriales du cerveau, qui sont diminuées lors d'une migraine. Dans les études présentées, les doses quotidiennes suivantes ont été efficaces sur une période d'intervention de trois mois en général: coenzyme Q10, 3 x 100 mg; magnésium, 25 mmol (600 mg); vitamine B2, 400 mg. Outre l'absence quasi totale d'effets secondaires des micronutriments, leur remarquable rapport coût-efficacité est également à souligner.

Le Pr. Andreas Geier, de Wurtzbourg, a décrit les possibilités d'utilisation de la vitamine D3, de la vitamine E et des acides gras oméga-3 dans la stéatose hépatique non alcoolique (SHNA). La fréquence de cette pathologie du foie est de 20 à 25 % dans la population générale, mais de 50 % chez les diabétiques et de 75 % parmi les personnes en surpoids et obèses. Pourtant, la plupart de ces patients ne sont ni diagnostiqués ni traités.

Les différentes recommandations ne mentionnent actuellement aucun nutriment. Or la vitamine D3 (env. 2000 UI par jour) a montré des effets favorables sur le syndrome métabolique et la SHNA (baisse de l'ALAT/GPT, stéatose hépatique, HOMA-IR, marqueurs inflammatoires, stress oxydant) dans des études contrôlées randomisées. Des études de longue durée (entre 6 mois et > 2 ans) prouvent que la vitamine E (généralement à 800 UI/jour) peut améliorer les paramètres hépatiques (ALAT), la stéatose et la survie sans transplantation. Les acides gras oméga-3 (EPA/DHA, 2 à 3 g par jour) réduisent le plus souvent l'infiltration graisseuse du foie.

Le Dr Bernhard Hess, PD à Zurich, a posé la question de la nécessité des préparations de bases lors de son intervention. Le fait est que les mélanges de bases sont présentés comme la panacée universelle sur Internet. D'un point de vue scientifique, l'administration d'une préparation alcalinisante (principalement du citrate de potassium) sur une longue durée en particulier semble judicieuse pour améliorer la densité osseuse (vertèbres lombaires, col du fémur) ou pour traiter une acidose tubulaire distale incomplète, lorsque le rein ne peut plus excréter suffisamment d'équivalents acides.

Le Dr pharm. Uwe Gröber, d'Essen, est intervenu sur la question de l'administration adjuvante de micronutriments dans l'hypertension, évoquant entre autres l'effet antihypertenseur du magnésium, des acides gras oméga-3, de la vitamine C et de la vitamine D3. Il convient toutefois de tenir compte, dans le conseil aux patients, des interactions possibles des antihypertenseurs (p. ex. thiazides, diurétiques de l'anse) avec le métabolisme des micronutriments. L'excrétion rénale du magnésium et du potassium est augmentée et une supplémentation parallèle est nécessaire.

Le Dr méd. Simon Feldhaus, de Baar, a décrit, à partir de sa longue expérience, les nombreuses possibilités qu'offrent les micronutriments dans la pratique médicale quotidienne. Il a ainsi évoqué les thèmes suivants: la prise en compte des interactions entre médicaments et nutriments (p. ex. entre metformine et vitamine B12) pour améliorer l'effet et la tolérance des médicaments, l'utilisation correcte des acides gras oméga-3 et de la vitamine D3 (posologie, prise pendant un repas, etc.), la supplémentation en fer et hepcidine, le silicium comme antagoniste de l'aluminium, les mitochondriopathies et la contamination chronique par des métaux lourds.

Le prochain congrès aura lieu le 20 juin 2020. Son programme sera disponible dès le début de l'année 2020 sur www.burgerstein-foundation.ch/weiterbildung



VOTRE AVIS COMPTE POUR NOUS

Nous avons à cœur de vous présenter dans cette newsletter des informations qui vous feront progresser dans votre pratique quotidienne. Pour cela, votre avis nous intéresse: qu'est-ce qui vous a particulièrement intéressé-e dans la newsletter? Qu'aimeriez-vous y trouver? Quels sujets vous intéressent depuis longtemps?

Pour nous faire part de vos réponses, le plus simple est de nous envoyer un courriel (newsletter@burgerstein.ch) ou de nous téléphoner au (+41 55 210 72 91).

Merci de nous aider à rendre notre newsletter encore plus intéressante.