



NEWSLETTER

TABLE DES MATIÈRES

Zinc et traitement du diabète de type 2 **1** | Le point détaillé sur la L-carnitine **3** | La vitamine B12 et ses différentes formes **5** |
La glutamine améliore le côlon irritable **7** | Les probiotiques protègent de la turista **7** | Vitamine D et cancers digestifs **8**

ÉDITORIAL

Chères lectrices,
chers lecteurs,

Le monde des micronutriments est en pleine mutation: l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) a complètement révisé les doses maximales. Les apports quotidiens autorisés de nombreux micronutriments ont été revus à la hausse et ceux de quelques autres, à la baisse. Cet ajustement des limites maximales autorisées en Suisse laisse présager l'arrivée de nouveaux produits. Mais comme «quantité» ne rime pas forcément avec «qualité», une communication et des explications honnêtes et factuelles n'en seront que plus importantes à l'avenir – c'est d'ailleurs l'une des principales motivations de la publication de cette newsletter.

De nombreux acteurs en ligne s'y connaissent souvent mieux en marketing qu'en biochimie et en physiologie. Tout occupés à faire l'article de leurs produits, ils oublient parfois que les compléments alimentaires passent d'abord par l'estomac avant d'être absorbés dans l'intestin. Or, l'estomac est un milieu très acide (pH 1 à 2). Les cellules intestinales modifient elles aussi de nombreux nutriments lors de leur absorption – lisez à ce sujet notre article de synthèse sur la vitamine B12.

J'espère que cette newsletter entretiendra votre curiosité envers notre entreprise et je vous souhaite une bonne lecture.

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

L'intérêt du zinc dans le traitement du diabète de type 2

On s'intéresse depuis longtemps au rôle du zinc dans l'apparition et le traitement du diabète de type 2. Le zinc est un oligoélément essentiel impliqué de plusieurs manières dans le métabolisme des glucides:

- Il joue un rôle dans la synthèse endogène de l'insuline.
- L'insuline est stockée sous forme de cristal de zinc dans les granules sécrétoires des cellules bêta du pancréas (6 molécules d'insuline pour 2 molécules de Zn^{2+}).
- Le zinc est un cofacteur de sécrétion de l'insuline par les cellules bêta du pancréas.
- Il est également cofacteur de l'action de l'insuline à l'intérieur des cellules.
- Il est impliqué dans la sensibilité à l'insuline par l'activation des cascades phospho-inositol-3-kinase/protéine kinase B.
- En régulant le transporteur de glucose de type 4 (GLUT-4), le zinc stimule également l'absorption du glucose dans les tissus dépendants de l'insuline.
- Il inhibe les réactions de glycation (HbA1c, produits de glycation avancée AGE).

Le zinc est un antioxydant et peut en outre inhiber les cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine-1 β et le facteur NF-kappa-B. Le zinc protège ainsi les cellules bêta (productrices d'insuline) du pancréas.

Deux méta-analyses indépendantes l'une de l'autre ont récemment évalué l'influence d'une supplémentation en zinc sur la glycémie, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et divers autres paramètres (hs-CRP, HDL, LDL).

Méta-analyse et revue systématique de Wang et al.¹

Cette méta-analyse a fait la synthèse statistique de 32 études contrôlées. La question était de savoir si une supplémentation en zinc améliore les valeurs biologiques habituellement contrôlées chez des patients présentant un diabète de type 2 ou un prédiabète. Le zinc était utilisé seul dans 20 études et en association avec d'autres micronutriments dans les 12 autres. La posologie moyenne était de 35 mg par jour (valeur médiane: 30 mg de zinc par jour). Les différentes études portaient sur des composés de zinc aussi bien inorganiques (sulfate, oxyde) qu'organiques (zinc aminochélaté, acétate, gluconate). La durée d'administration était comprise entre 1 et 12 mois. Les sujets étaient âgés de plus de 18 ans (sauf dans une étude: 6 à 10 ans). Au total, cette méta-analyse englobait 1700 sujets dans 14 pays. Les résultats sont résumés dans le tableau de la page suivante.

RÉSULTATS

Les résultats montrent une action statistiquement significative et cliniquement pertinente sur la glycémie à jeun, la glycémie postprandiale, l'HbA1c, l'indice HOMA-IR mais aussi sur la hs-CRP. Les résultats des analyses dans les sous-groupes sont aussi intéressants. Ils montrent une action plus marquée de la supplémentation en zinc chez les patients ayant déjà reçu le diagnostic de diabète que chez les patients à risque. Pour certains paramètres, les composés de zinc inorganiques semblent plus efficaces que les composés organiques, mais il faut aussi tenir compte du fait que la posologie des premiers (52 mg de zinc par jour) était en moyenne significativement plus élevée que celle des deuxièmes (40 mg de zinc par jour).

Méta-analyse de Jafarnejad et al.²

Cette méta-analyse englobe 20 études contrôlées portant sur des diabétiques de type 2 (âgés de 18 à 73 ans) et évaluant l’effet du zinc – seul et en association avec d’autres vitamines et minéraux – sur la maîtrise de la glycémie et les valeurs du HDL, du LDL et du cholestérol total. La durée d’administration était comprise entre 3 semaines et 6 mois. Les posologies étudiées étaient très hétérogènes.

RÉSULTATS

Plus la qualité des études était bonne, moins les bénéfices cliniques étaient importants. Toutefois, l’effet de l’administration isolée de zinc sur la glycémie à jeun (- 28,20 mg/dl) et le taux de HDL (+5,38 mg/dl) s’est avéré significatif et cliniquement pertinent. Les résultats de cette méta-analyse sont également résumés dans le tableau ci-dessous.

LE RÔLE DU ZINC DANS LA PRÉVENTION DES COMPLICATIONS DU DIABÈTE

L’administration de suppléments de zinc semble d’une part améliorer la glycémie, le taux d’hémoglobine glyquée (HbA1c) et les taux de HDL et de LDL. D’autre part, une administration de zinc aux patients diabétiques devrait être envisagée pour prévenir les complications du diabète et dans un certain nombre de situations:

Cicatrisation et pied diabétique

Une nouvelle étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle³ a montré que l’administration quotidienne de 50 mg de zinc pendant 12 semaines chez des patients (n = 60) présentant un pied diabétique (grade 3) a permis de réduire significativement la taille de l’ulcère. En outre, le zinc a induit une amélioration sensible de l’état métabolique des patients (glycémie à jeun -40,5 mg/dl, insuline sérique -8,0 µU/ml, HOMA-IR -3,9, HbA1c -0,5 %, HDL +4,1 mg/dl, hs-CRP -20,4 µg/ml) ainsi qu’une amélioration

de la capacité antioxydante et une élévation de la concentration de glutathion.

Compensation des pertes de zinc liées à la polyurie

De nombreux diabétiques présentent des carences en minéraux et en oligoéléments du fait d’une augmentation de la fréquence des mictions (polyurie). Ce phénomène entraîne des pertes accrues de zinc, de magnésium, de potassium, de manganèse et de chrome, qui doivent être régulièrement compensées par une supplémentation.

Prise d’IECA

Les IECA peuvent augmenter l’élimination rénale du zinc et, dès lors, induire un déficit. Il est donc conseillé de contrôler les concentrations de zinc et d’instaurer une supplémentation adjuvante si nécessaire.

Rétinopathie diabétique, cataracte

Le déficit en zinc semble avoir une influence négative sur l’apparition de la rétinopathie diabétique et de la cataracte.⁴ Probablement en raison de son rôle d’antioxydant et d’antagoniste des métaux lourds.

Neuropathie diabétique

Quelques plus petites études⁵ ont montré que l’administration de zinc (à raison d’environ 100 mg par jour pendant 12 semaines) peut apporter des améliorations neurophysiologiques significatives en cas de neuropathie diabétique, notamment sur le plan de la conduction nerveuse et sur le plan sensoriel.

À RETENIR

Le zinc joue un rôle important dans le traitement du diabète. Il peut d’une part contribuer considérablement à l’amélioration de la glycémie à jeun et postprandiale et à la réduction de l’hémoglobine glyquée. Il influence également positivement les concentrations de cholestérol HDL et LDL, souvent hors-normes chez les diabétiques. D’autre part, à long

terme, ses propriétés anti-inflammatoires (hs-CRP), l’amélioration de la cicatrisation et du pied diabétique, son intérêt dans la prévention des complications du diabète (neuropathie, rétinopathie, cataracte), mais aussi la compensation des déficits en zinc liés à la polyurie ou aux traitements adjuvants (p. ex. les IECA) sont aussi à prendre en compte.

Tableau: Influence de la supplémentation en zinc sur les principales valeurs biologiques du diabétique

	Méta-analyse Wang et al. ¹		Méta-analyse Jafarnejad et al. ²
	Supplémentation en zinc seul (nombre d’études entre parenthèses) s = significatif ns = non significatif	Zinc + autres suppléments (nombre d’études entre parenthèses) s = significatif ns = non significatif	Analyse de toutes les études (supplémentation en zinc seul ou en association) (nombre d’études entre parenthèses) s = significatif ns = non significatif
Glycémie, à jeun	-13,26 mg/dl (20), s	-16,42 mg/dl (9), s	-19,66 mg/dl (16), s (zinc seul: -28,20 mg/dl, s)
Glycémie, 2 h après un repas	-39,87 mg/dl (6), s	-19,70 mg/dl (1), s	
Insuline à jeun	-1,96 mU/l (13), ns	-1,74 mU/l (7), ns	
HOMA-IR (résistance à l’insuline)	-0,87 (11), s	-0,44 (5), ns	
HbA1c	-0,35 % (8), s	-0,79 % (6), s	-0,43 % (13), s
hs-CRP	-1,63 mg/l (9), s	-0,35 mg/l (2), s	
Triglycérides			-0,32 mg/dl (13), ns
Cholestérol total			-18,51 mg/dl (13), s
HDL			+1,45 mg/dl (13), s (zinc seul: +5,38 mg/dl, s)
LDL			-4,80 g/dl (13), s

¹ Wang X et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2019;110:76-90.

² Jafarnejad S et al. Meta-analysis: effects of zinc supplementation alone or with multi-nutrients, on glucose control and lipid levels in patients with type 2 diabetes. Prev Nutr Food Sci 2019;24(1): 8-23.

³ Momen-Heravi M et al. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Wound Repair Regen 2017;25:512-520.

⁴ Miao X et al. Zinc and diabetic retinopathy. J Diabetes Res 2013.doi 10.1155/2013/425854

⁵ Gupta S et al. Zinc supplementation significantly improves neurophysiological and glycemic measures in patients with diabetic neuropathy. Int J Curr Res Acad Rev 2017;5(7):61-69.

Le point détaillé sur la L-carnitine

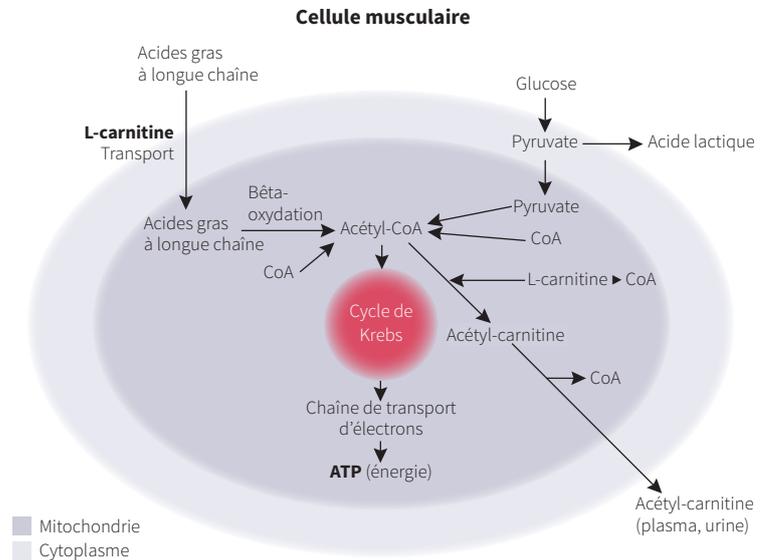
Composé proche des acides aminés, la L-carnitine assure des fonctions importantes dans le métabolisme énergétique et possède des propriétés antioxydantes. La plus grande partie des réserves de l'organisme (env. 20 à 25 g) se trouve dans les muscles cardiaques et squelettiques. Elle est absorbée via l'alimentation (principalement dans des produits d'origine animale tels que la viande et le foie) ou synthétisée par l'organisme à partir de deux acides aminés essentiels: la L-méthionine et la L-lysine.

Les lipides sont une très bonne source d'énergie par rapport aux glucides et aux protéines. Les acides gras sont oxydés dans les mitochondries. La L-carnitine se lie aux acides gras à longue chaîne pour assurer leur transport jusque dans les mitochondries, où ils sont activés par la coenzyme A (CoA, composée d'acide pantothénique et de cystéine), et la L-carnitine est de nouveau libérée. Les acides gras activés sont métabolisés en acétyl-CoA, puis décomposés en CO₂ au cours du cycle de Krebs. Lors de ce processus, de l'énergie est produite sous forme d'ATP (voir Figure 1). Toutefois, la L-carnitine joue également un rôle indirect important pour le métabolisme des glucides. Pour que le glucose puisse être entièrement décomposé et non converti en lactate (acide lactique) dans le cytosol, le pyruvate doit être transporté dans les mitochondries, où il est converti en acétyl-CoA, à l'instar des acides gras. La CoA est donc indispensable au métabolisme des acides gras comme à celui du glucose. Si trop de molécules d'acyl-CoA ou d'acétyl-CoA sont présentes dans les mitochondries, les groupes acyle et acétyle peuvent se lier de nouveau à la carnitine et repasser dans le cytosol, hors des mitochondries (voir Figure 1). Ce processus protège les mitochondries. En 2019, plusieurs méta-analyses faisant la synthèse de l'efficacité d'une supplémentation en L-carnitine dans diverses indications ont été publiées.

SYNDROME MÉTABOLIQUE

Métabolisme des lipides et tension artérielle

Trois méta-analyses récentes^{1a,2,3} ont fait le point sur l'effet d'une supplémentation en L-carnitine sur la lipidémie. Chacune englobe 24 à 55 études randomisées et contrôlées. Toutes trois montrent que la L-carnitine a réduit le taux de cholestérol total (7,8-13,7 mg/dl) et le taux de LDL (4,7-7,7 mg/dl) tandis que le taux de HDL a augmenté (0,8-1,6 mg/dl). D'après Asadi et al.³, le taux de lipoprotéine (a) a également baissé, tandis que ceux de l'Apo A-I et de l'Apo B-100 sont restés inchangés. De même, l'analyse de Sheikhi et al.⁴ n'a montré aucune influence sur les taux d'Apo B-100 et d'Apo A-I, mais la méta-analyse⁵ la plus ancienne montre une réduction de ces taux avec l'administration de L-carnitine.



Les résultats relatifs à la baisse du taux de triglycérides sont aussi équivoques: les méta-analyses de Reiner et al.² et d'Askarpour et al.^{1a} concluent à une réduction significative, tandis que celle d'Asadi et al.³ ne montre pas d'effet de la L-carnitine sur le taux de triglycérides. Il semble qu'elle n'ait pas d'influence non plus sur le taux de VLDL.

Selon une deuxième méta-analyse d'Askarpour et al.^{1b}, la supplémentation en L-carnitine a entraîné une réduction légère mais significative de la pression diastolique, sans montrer d'effet sur la pression systolique.

Diabète, foie et inflammations

Asadi et al.³ ont également évalué si la supplémentation en L-carnitine améliore la maîtrise de la glycémie: leurs évaluations ont montré une réduction de la glycémie à jeun (-6,25 mg/dl), de l'HbA1c et de l'indice HOMA-IR. Vidal-Casariago et al.⁵ ont également mis en évidence une amélioration de la glycémie à jeun (-14,3 mg/dl), mais pas de l'HbA1c. Les effets positifs sur le métabolisme du glucose pourraient s'expliquer par le fait que la L-carnitine réduit les concentrations sanguines de certains médiateurs de l'inflammation comme la CRP, l'IL-6 et le TNF- α ⁶, et influence positivement le métabolisme hépatique, ce qui se traduit par une baisse des enzymes hépatiques dans le sang (ALAT, ASAT et GGT).⁷ La méta-analyse d'Abbasnezhad et al.⁸ confirme que la L-carnitine semble influencer positivement les concentrations sanguines d'ammonium, d'ALAT et d'ASAT, et donc le métabolisme hépatique.

Une méta-analyse de Cochrane récente⁹ semble en outre indiquer que l'acétyl-L-carnitine pourrait améliorer les neuropathies diabétiques périphériques mais, selon les auteurs, les données sont insuffisantes pour pouvoir l'affirmer avec certitude.

Figure 1: Rôle de la L-carnitine dans la production d'énergie (ATP) mitochondriale

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹³ Askarpour M et al. Efficacy of L-carnitine supplementation for management of blood lipids: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019a; pii:S0939-4753(19)30280-7.
- ¹⁴ Askarpour M et al. Effects of L-carnitine supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2019b; doi: 10.1038/s41371-019-0248-1.
- ² Reiner Z et al. The effects of L-carnitine supplementation on serum lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Pharm Des* 2019; doi: 10.2174/1381612825666190830154336.
- ³ Asadi M et al. The effect of L-carnitine supplementation on lipid profile and glycaemic control in adults with cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2019; pii: S0261-5614(19)30038-X.
- ⁴ Sheikhi A et al. The effect of supplementation with L-carnitine on apolipoproteins: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Pharmacol* 2019;858:172493.
- ⁵ Vidal-Casariago A et al. Metabolic effect of L-carnitine on type 2 Diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol* 2013;121:234-8.
- ⁶ Haghighatdoost F et al. The effect of L-carnitine on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:1037-46.
- ⁷ Pirmadah F et al. Does L-carnitine supplementation affect serum levels of enzymes mainly produced by liver? A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Eur J Nutr* 2019; doi:10.1007/s00394-019-02068-4.
- ⁸ Abbasnezhad A et al. Effect of L-carnitine on liver enzymes and biochemical factors in hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; doi: 10.1111/jgh.14765.
- ⁹ Rolim LC et al. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD011265.
- ¹⁰ Subramaniam S. & Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharmacol* 2018;175:1344-53.
- ¹¹ Koeth RA et al. L-carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J Clin Invest* 2019;129(1):373-387.
- ¹² DiNicolantonio JJ, et al. Association of moderately elevated trimethylamine N-oxide with cardiovascular risk: is TMAO serving as a marker for hepatic insulin resistance. *Open Heart* 2019;6:e000890.
- ¹³ Samulak JJ. Plasma Trimethylamine-N-oxide following cessation of L-carnitine supplementation in healthy aged women. *Nutrients* 2019;11:1322.
- ¹⁴ Canyelles M et al. Trimethylamine N-Oxide: a link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function. *Int J Mol Sci* 2018;19:3228.
- ¹⁵ Swiss Sports Nutrition Society. Carnitin / L-Carnitin.2018. <http://www.ssns.ch/wp-content/uploads/2018/12/SSNS-Supplement-guide-Carnitin.pdf> - assessed 10.10.2019
- ¹⁶ Wall BT et al. Chronic oral ingestion of L-carnitine and carbohydrate increases muscle carnitine content and alters muscle fuel metabolism during exercise in humans. *J Physiol* 2011;589:4:963-73.
- ¹⁷ Grivas GV. The role of L-carnitine in distance athletes. *Int J Sports Sci* 2018;8(5):158-163.
- ¹⁸ Moradi M. Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility. *Urol J* 2010;7(3):188-93.
- ¹⁹ Buhling K. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *RBMO* 2019;39(2):269-79.
- ²⁰ Salas-Huetos A et al. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ad Nutr* 2018;9(6):833-48.

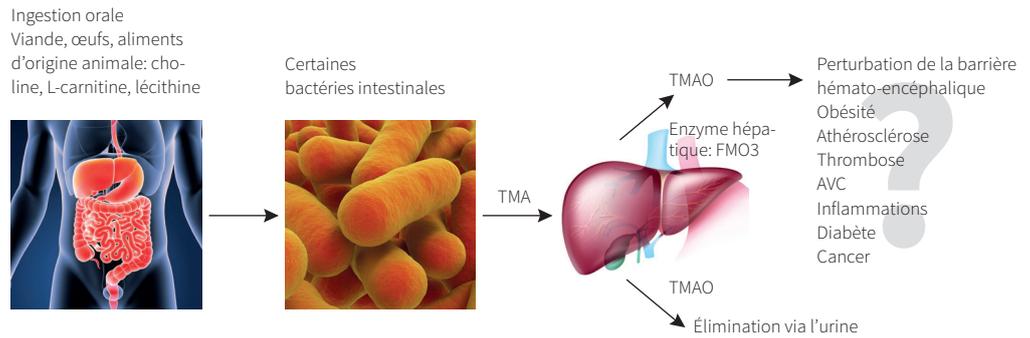


Figure 2: Lien entre l'ingestion de L-carnitine et la concentration de TMAO¹⁰

TMAO

Même si les études précitées laissent penser qu'une supplémentation en L-carnitine peut avoir un effet positif sur le métabolisme des lipides et du glucose, la prise de L-carnitine ne peut être recommandée sans réserve. Notamment parce qu'elle est convertie en triméthylamine (TMA) par les bactéries intestinales (voir Figure 2).

Cette substance est ensuite transportée de l'intestin jusqu'au foie, où elle est oxydée en triméthylamine-N-oxyde (TMAO) par la flavine mono-oxygénase 3 (FMO3), une enzyme hépatique. Le TMAO semble favoriser l'artériosclérose et une élévation de ses concentrations est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de résistance à l'insuline.^{11,12} Il est avéré que des posologies de 250 à 1500 mg de L-carnitine par jour augmentent significativement la concentration de TMAO.^{11,13} On sait également que cet effet est plus prononcé chez les consommateurs de produits d'origine animale que chez les végétariens et végétaliens¹¹, et que les concentrations de TMAO reviennent à leur niveau initial après l'arrêt de la supplémentation.¹³ En revanche, on ignore encore si l'élévation du taux de TMAO est surtout un biomarqueur des modifications artériosclérotiques dans l'organisme (l'élimination rénale du TMAO est p. ex. réduite en cas d'artériosclérose) ou si le TMAO peut directement endommager les vaisseaux. On se demande notamment s'il favorise la formation des cellules spumeuses (processus central de l'athérogénèse). On sait toutefois aussi que l'enzyme FMO3 peut favoriser l'apparition de troubles du métabolisme des lipides, et ce, indépendamment de la production de TMAO.¹⁴

AUTRES INDICATIONS

Sport et surpoids

La L-carnitine joue un rôle important dans l'oxydation des acides gras et la production d'énergie dans les muscles. Dès lors, on a supposé qu'elle pourrait améliorer les performances dans les sports d'endurance comme le cyclisme, notamment par épargne du glycogène. Il faut toutefois tenir compte du fait que la L-carnitine ne parvient dans le muscle que si elle est associée à 80 à 100 g de glucides rapidement disponibles.^{15,16} Une supplémentation de courte durée semble n'avoir aucune influence sur les performances. Les données relatives à un éventuel effet positif sur les performances d'une supplémentation prolongée sont

contradictoires. La L-carnitine semble néanmoins réduire les dommages cellulaires et les courbatures après un effort excessif et pourrait donc raccourcir le temps de récupération. Par ailleurs, le traitement de l'obésité par l'administration de L-carnitine peut tout au plus permettre d'obtenir une perte de poids très modérée.¹⁷

Infertilité masculine

La L-carnitine est présente dans des concentrations très élevées dans les épидidymes. On suppose qu'elle protège les spermatozoïdes des dommages oxydatifs et pourrait ainsi améliorer la qualité du sperme. Les résultats d'une étude incluant 52 hommes atteints d'infertilité idiopathique confirment cette hypothèse: les sujets ont été répartis en 2 groupes et ont reçu pendant 3 mois soit du clomifène (médicament anti-œstrogénique), soit 2 g de L-carnitine par jour. Les deux substances ont permis d'augmenter le nombre et la mobilité des spermatozoïdes; en revanche, seule la L-carnitine a amélioré le volume de sperme et seul le clomifène a amélioré la morphologie des spermatozoïdes.¹⁸ Deux méta-analyses plus récentes^{19,20} ont également montré une amélioration de la mobilité spermatique par la L-carnitine. Les données actuelles ne permettent pas de se prononcer avec certitude sur une amélioration significative du nombre et de la morphologie des spermatozoïdes.

SYNTHÈSE ET APPRÉCIATION FINALE:

La carnitine se trouve principalement sous forme de D-carnitine et de L-carnitine, seule cette dernière étant physiologiquement active. La plupart des études portent sur des doses de 2 à 4 g de L-carnitine (p. ex. sous forme de L-tartrate de L-carnitine). La L-carnitine doit être prise avec un repas contenant des glucides. En cas de supplémentation supérieure à 2 g par jour, la dose doit être répartie en 2 prises. Une supplémentation adjuvante en L-carnitine pour améliorer la qualité du sperme, et potentiellement des performances dans la pratique d'un sport d'endurance, peut être recommandée. La supplémentation en L-carnitine dans les maladies cardiovasculaires et les troubles métaboliques comme le diabète ne peut être recommandée sans réserve, car elle peut augmenter la concentration de TMAO. La supplémentation doit être limitée dans le temps et arrêtée progressivement, c'est-à-dire en évitant un arrêt brutal.

Vitamine B12 activée ou conte de fée

Très régulièrement, on peut lire que la méthylcobalamine est supérieure à d'autres formes de vitamine B12 au motif qu'elle est «activée» et donc plus facilement assimilable. Mythe ou réalité? Vous le découvrirez ici.

L'ABSORPTION DE LA VITAMINE B12 APPORTÉE PAR L'ALIMENTATION

La vitamine B12 (cobalamine) est la plus «précieuse» des vitamines – elle est rare et nos besoins journaliers sont d'à peine 2,5 µg.

Dans la gorge, le peu de vitamine B12 librement disponible se lie à l'haptocorrine, qui protège la cobalamine sensible à l'acidité du faible pH gastrique. Toutefois, ce n'est que dans l'estomac que la majeure partie de la vitamine B12 est libérée de son environnement protéique. Dans l'intestin grêle, elle se lie ensuite au facteur intrinsèque produit dans l'estomac, avant d'être absorbée sous cette forme par les récepteurs spécifiques des cellules intestinales. Tandis que le facteur intrinsèque est dégradé dans les cellules, la vitamine B12 passe dans le sang de la veine porte où elle se lie à la transcobalamine, qui la protège pour la suite de son transport jusqu'aux autres cellules (ou est bien sûr directement utilisée par les cellules intestinales pour leurs propres fonctions métaboliques). Grâce au système facteur intrinsèque-dépendant (hautement spécifique), un apport de 10 µg avec un repas permet l'absorption d'environ 2 à 3 µg de vitamine B12.

UNE RÉSORPTION AUSSI POSSIBLE SANS FACTEUR INTRINSÈQUE

La résorption de la vitamine B12 sans facteur intrinsèque se fait par diffusion passive dans l'intestin grêle. Toutefois, elle ne permet d'absorber qu'environ 1 % des apports, autrement dit seulement 5 µg pour 500 µg de vitamine B12 ingérée. De ce fait, ce mécanisme d'absorption n'entre en ligne de compte qu'à des doses élevées, impossibles à atteindre avec une alimentation normale. En revanche, des doses orales à partir d'environ 250 µg peuvent prévenir un déficit en vitamine B12 en cas de sécrétion réduite (ou inexistante) de facteur intrinsèque. **L'injection n'est clairement pas incontournable – la supplémentation orale fonctionne généralement tout aussi bien.**

STRUCTURE CHIMIQUE

La vitamine B12 est l'une des molécules les plus complexes qui soit en biologie. Aujourd'hui encore, les formes utilisées par les fabricants sont presque toujours produites par des bactéries, car sa synthèse chimique est trop compliquée. Différents résidus (désignés par R sur la Figure 1) peuvent se lier à l'ion cobalt et s'y attacher ou s'en détacher lors des réactions biochimiques successives. Les différentes cobalamines sont baptisées en fonction de ce résidu R, p. ex. la méthylcobalamine.

Dans chaque cellule humaine, la vitamine B12 a deux fonctions principales: se lier à court terme à un groupe méthyle ou adénosyl-coenzyme A pendant le transport d'un substrat à l'autre. La vitamine B12 est donc un cofacteur de différentes enzymes importantes.

LES FONCTIONS DE LA VITAMINE B12 DANS LA CELLULE

1. La méthionine synthase dépendante de la vitamine B12 est une enzyme impliquée dans la dégradation de l'homocystéine (identifiée comme facteur de risque des problèmes cardiovasculaires) et sa conversion en méthionine, un acide aminé, voir Figure 2. La méthionine elle-même sert ensuite de substrat pour la synthèse de la S-adénosylméthionine, qui fournit de son côté les groupes méthyle pour diverses réactions biochimiques. Les groupes méthyle sont indispensables à la synthèse de certains neurotransmetteurs (adrénaline, acétylcholine, etc.), la dégradation de l'histamine, la conversion de certains acides aminés non essentiels ou la méthylation de l'ADN. Lors de cette réaction, la cobalamine reçoit le groupe méthyle du méthyltétrahydrofolate (une forme méthylée d'acide folique) (**le «R» de la Fig. 1 est donc ici un groupe méthyle**) – puis elle est activée – et cède à son tour ce groupe méthyle à l'homocystéine. La vitamine B12 est alors de nouveau prête pour un autre cycle de synthèse.

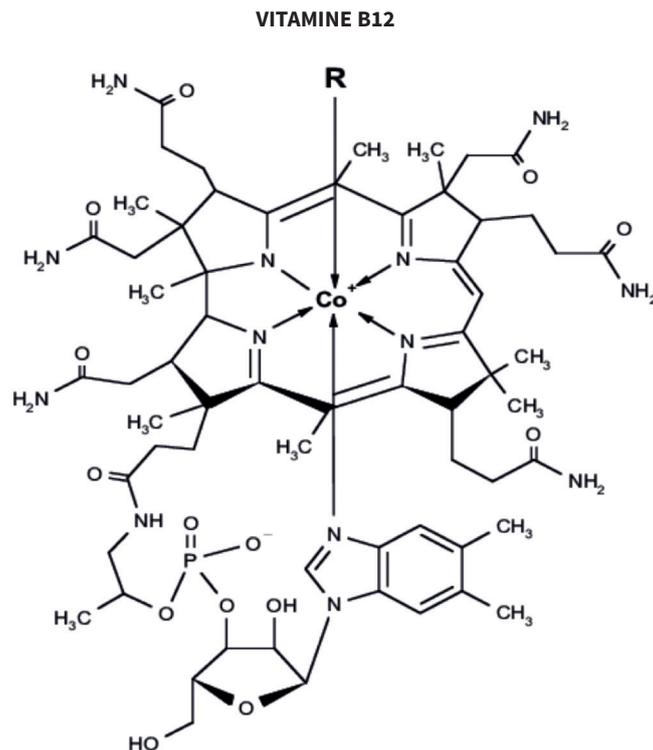


Figure 1: La vitamine B12 ou cobalamine – une molécule complexe (avec 4 résidus R possibles) R = OH (hydroxo-), CN (cyano-), CH₃ (méthyl-), adénosyl-

2. Dans les mitochondries, l'enzyme méthylmalonyl-CoA mutase ajoute un groupe adénosyle à la méthylmalonyl-coenzyme A, ce qui aboutit à la succinyl-coenzyme A. Pendant cette réaction biochimique, le groupe adénosyle se lie temporairement à la vitamine B12 (**le «R» de la Fig. 1 est alors un groupe adénosyle, la vitamine B12 peut donc être dite «activée»**). La vitamine B12 inactive est ensuite de nouveau prête pour un autre cycle de synthèse tandis que la succinyl-coenzyme A peut servir de substrat, entre autres pour la synthèse de l'hème (la molécule de transport de l'oxygène), ou intervenir dans le métabolisme énergétique.

LES FORMES DE LA VITAMINE B12 DANS L'ORGANISME HUMAIN OU LES SUPPLÉMENTS

L'adénylcobalamine: cette forme est principalement utilisée dans les mitochondries des cellules cibles et pour le stockage des réserves de vitamine B12 dans le foie.

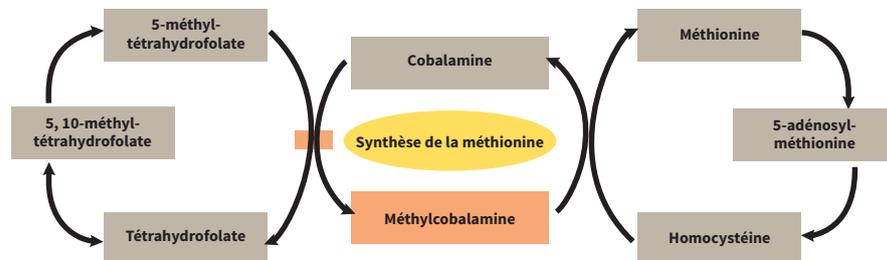
La méthylcobalamine: joue un rôle dans le cytosol des cellules. C'est aussi sous cette forme que la vitamine B12 est le plus souvent transportée dans le sang.

L'hydroxocobalamine: («R» = un groupe OH). C'est la forme sous laquelle la vitamine B12 est le plus souvent absorbée à partir de l'alimentation. Lors de l'absorption dans les cellules intestinales, le groupe OH est séparé du reste de la molécule, comme tous les autres résidus «R». Quand les cellules intestinales n'utilisent pas directement la vitamine B12, elles la libèrent dans la circulation sanguine au niveau de leur membrane baso-latérale – l'hydroxocobalamine et la méthylcobalamine sont les deux principales formes circulantes.

La cyanocobalamine: le résidu «R» lié au cobalt est cette fois un groupe cyanure. L'avantage de cette forme est sa grande stabilité dans les comprimés et les capsules, le faible risque d'interactions avec d'autres micronutriments et sa bonne détectabilité en laboratoire. C'est la forme de vitamine B12 la plus souvent utilisée dans les compléments alimentaires.

Son inconvénient: elle contient du cyanure, mais il s'agit avant tout d'un frein psychologique. Dans les faits, la quantité de cyanure est tout à fait négligeable et sans conséquence pour l'organisme, qui dispose de toute façon de la rhodanèse, l'enzyme chargée de décomposer les composés cyanurés présents dans certains aliments d'origine végétale comme les amandes et les graines de lin concassées.

À titre de comparaison: une seule cigarette fournit 400 à 500 µg de cyanure. L'Office fédéral allemand de l'évaluation des risques (BfR) considère que l'apport de 4,5 mg d'acide cyanhydrique par jour est sans risque – une dose qui ne serait atteinte qu'avec



225 mg de cyanocobalamine résorbée, soit plusieurs centaines de comprimés de vitamine B12 hautement dosée par jour.

En cas d'administration intraveineuse de vitamine B12 hautement dosée, la cyanocobalamine semble être éliminée plus rapidement par les reins que les autres formes. **Toutefois, en cas d'administration orale, toutes les formes sont équivalentes!**

À RETENIR:

Sur le plan thérapeutique, l'administration de vitamine B12 sous forme injectable n'est pas systématiquement nécessaire – la supplémentation orale fonctionne généralement aussi bien. Il faut absolument veiller à utiliser des doses suffisamment élevées.

La forme sous laquelle la vitamine B12 est proposée dans les suppléments oraux n'a pas d'importance pour sa bonne assimilation – toutes les formes sont équivalentes en cas d'administration orale. On n'observe aucune différence en termes d'effet clinique.

La prétendue supériorité des formes orales activées est surtout défendue par des sites Internet spécialisés et certains fabricants qui prétendent que l'adénylcobalamine et la méthylcobalamine montrent de meilleurs résultats au niveau du métabolisme cellulaire. Ces sites Internet et délégués des fabricants passent sciemment sous silence le fait que la vitamine B12 doit d'abord passer de l'intestin à l'intérieur des cellules intestinales et que, lors de ce processus, le groupe «R» est séparé du reste de la molécule. La cobalamine ainsi dénudée reçoit ensuite un nouveau groupe «R» et parvient seulement via la circulation sanguine jusqu'aux cellules cibles (où le groupe «R» est de nouveau scindé lors de l'entrée dans la cellule).

Le groupe «R» initialement présent ne joue donc aucun rôle et la vitamine n'est activée au sens strict du terme que dans le cadre de ses fonctions métaboliques à l'intérieur des cellules cibles. L'être humain est autrement plus complexe qu'une boîte de Petri avec des cellules en culture.

Figure 2: Le groupe méthyle dans le cycle homocystéine > méthionine provient de l'acide folique et est transféré par l'intermédiaire de la vitamine B12

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf_2007/10_07/EU10_594_601.qxd.pdf - assessed 11.11.2019

<https://newsletter.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-28-2018/vitamin-b12-alternative-methylcobalamin-kann-man-nehmen-muss-man-aber-nicht> - assessed 11.11.2019

Biesalski HK. Vitamine, Spurenelemente und Minerale. Editions Thieme, 2^e édition. Stuttgart 2019.

Paul C et al. Comparative Bioavailability and Utilization of Particular Forms of B12 Supplements With Potential to Mitigate B12-related Genetic Polymorphisms. *Integr Med (Encinitas)* 2017;16(1):42-49.

Wang H et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15;3:CD004655.

Bundesamt für Risikobewertung. Zwei bittere Aprikosenkerne pro Tag sind für Erwachsene das Limit - Kinder sollten darauf verzichten. Aktualisierte Stellungnahme Nr. 009/2015 des BfR vom 7. April 2015. <https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/zwei-bittere-aprikosenkerne-pro-tag-sind-fuer-erwachsene-das-limit-kinder-sollten-darauf-verzichten.pdf>

La glutamine améliore le SII

La L-glutamine est l'acide aminé le plus abondant en circulation dans l'organisme, où elle assure de nombreuses fonctions. Elle sert notamment de source d'énergie aux cellules intestinales à division rapide.

Réduction du score IBS-SSS \geq 50 points

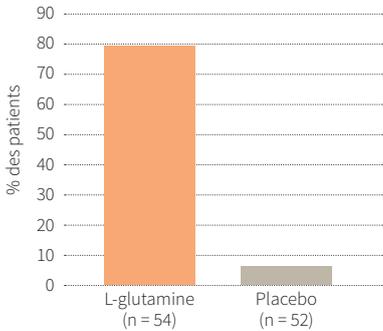


Illustration: Proportion de patients ayant atteint le critère d'évaluation principal (réduction du score IBS-SS (Irritable Bowel Syndrome Severity Score) \geq 50 points) à la fin de l'étude (8 semaines).

Elle est essentielle pour l'intégrité de la muqueuse de l'intestin grêle et protège de l'apparition d'une hyperperméabilité de la barrière intestinale («leaky gut syndrome»). Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est l'une des affections les plus fréquentes du tractus gastro-intestinal. Il se caractérise par des symptômes de type crampes, douleurs, ballonnements, nausées, diarrhées, mais aussi constipation. Ses causes sont souvent difficiles à établir, mais on sait que le risque de développer un SII augmente sensiblement après une infection gastro-intestinale.

Dans cette étude¹, 106 patients souffrant d'un

SII post-infectieux se manifestant principalement par des diarrhées ont été répartis en 2 groupes. Ces groupes ont reçu soit 5 g de L-glutamine 3 x/jour pendant 8 semaines, soit un placebo (protéine du petit-lait). Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant vu le degré de sévérité de leur maladie diminuer de plus de 50 points sur

l'échelle IBS-SSS (Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System). Les critères d'évaluation secondaires étaient le score IBS-SS, une modification de la fréquence et de la consistance des selles (Bristol Stool Scale) et la perméabilité intestinale. Après 8 semaines de traitement, les patients du groupe glutamine ont été 14 fois plus nombreux à obtenir une amélioration notable de leurs symptômes (critère d'évaluation principal) que dans le groupe placebo (voir l'illustration). Tous les critères d'évaluation secondaires étaient aussi significativement améliorés dans le groupe glutamine: score IBS-SS: 301 (placebo) contre 181, $p < 0,0001$, moindre fréquence des selles: 5,4 (placebo) contre 2,9, $p < 0,0001$, consistance moins molle: Bristol Stool Scale 6,5 (placebo) contre 3,9, $p < 0,0001$, normalisation de la perméabilité de la barrière intestinale (rapport lactulose/mannitol: 0,11 (placebo) contre 0,05, $p < 0,0001$).

CONCLUSIONS:

La L-glutamine a normalisé la perméabilité intestinale et amélioré les symptômes gastro-intestinaux des patients atteints de SII post-infectieux.

Les probiotiques protègent de la turista

La saison des voyages approche et nombreux sont ceux qui vont s'envoler pour des pays où les conditions hygiéniques et climatiques n'ont rien à voir avec celles de la Suisse. En conséquence, beaucoup de voyageurs souffriront de diarrhées et ne pourront pas profiter pleinement de leurs vacances.

Les auteurs de la présente méta-analyse² ont cherché à savoir si la prise de probiotiques ou de prébiotiques offre une protection contre la turista et, dans l'affirmative, quelles souches s'avèrent particulièrement efficaces. Elle englobe 6 études randomisées et contrôlées. Les souches les plus utilisées étaient *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (*S. boulardii*), *Lactobacillus rhamnosus* GG (*L. rhamnosus* GG) et *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*). En ce qui concerne les prébiotiques, les études portaient sur les FOS (fructo-oligosaccharides), les GOS (galacto-oligosaccharides) et le butyrate de sodium. Les probiotiques et/ou prébiotiques ont été administrés quelques jours avant le départ et jusqu'à la fin du voyage. La fréquence de la diarrhée du voyageur variait entre 3,9 % et 55,3 % chez les sujets prenant des

probiotiques, entre 4,5 % et 38,5 % chez ceux prenant des prébiotiques et entre 7,6 % et 70,7 % chez ceux recevant le placebo. D'après les résultats d'une sous-analyse, la souche de levure *S. boulardii* a réduit significativement la fréquence des diarrhées (RR = 0,79, IC à 95 % 0,72-0,87, $p < 0,001$). La souche bactérienne *L. rhamnosus* GG a été associée à une diminution tendancielle des cas de diarrhée du voyageur (RR = 0,86, IC à 95 % 0,74-1,02, $p = 0,08$) tandis que la souche bactérienne *L. acidophilus* n'a montré aucun effet. En ce qui concerne les préparations prébiotiques, les GOS et le butyrate semblent avoir réduit la fréquence de la diarrhée du voyageur, mais pas les FOS. Toutefois, dans les études sur les prébiotiques, le nombre de participants était très réduit et ne permet pas de se prononcer avec certitude.

CONCLUSIONS:

La souche de levure *S. boulardii* et, tendanciellement aussi, la souche bactérienne *L. rhamnosus* GG, semblent offrir une protection contre la diarrhée du voyageur.

¹ Zhou Q et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. Gut 2019;68:996-1002.

² McFarland LV & Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis 2019;27:11-19.

Vitamine D et cancer digestif

L'association entre, d'une part, une concentration plasmatique élevée en 25-OH-vitamine D3 (75-100 nmol/l) et, d'autre part, une réduction du risque de cancer de l'intestin et une meilleure survie des patients atteints de cancer de l'intestin a été largement démontrée.^{1,2,3}

Récemment, la prestigieuse revue JAMA a publié les résultats de deux études prospectives randomisées en double aveugle. Elles ont évalué si une supplémentation en vitamine D peut avoir des effets positifs chez des patients présentant un cancer colorectal ou d'autres cancers digestifs.^{4,5}

SUNSHINE: TRAITEMENT ADJUVANT À LA CHIMIOTHÉRAPIE DANS LE CANCER COLORECTAL

SUNSHINE est une étude de phase II nord-américaine incluant 139 patients avec un cancer colorectal non opérable ou métastatique. La vitamine D a été administrée en complément d'une chimiothérapie par mFOLFOX6 (5-fluorouracile + leucovorine + oxaliplatine) et bévacizumab répétée toutes les deux semaines. 69 patients ont reçu de «fortes doses» de vitamine D (8000 UI/jour les 2 premières semaines puis 4000 UI/jour), tandis que les 70 autres ont reçu une dose standard (400 UI/jour) tout au long du traitement cytotatique d'une durée médiane de 28 à 30 semaines. La supplémentation a ensuite été arrêtée. La durée médiane de suivi était de 22,9 mois. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression. L'étude a également exploité les données de la mortalité totale et le taux de réponse tumorale. Dans le groupe recevant des doses élevées de vitamine D3, les chercheurs ont constaté une amélioration tendancielle de la survie sans progression moyenne par rapport au groupe recevant la dose standard (resp. 13 mois contre 11 mois; $p = 0,07$). Une analyse plus poussée associant le critère d'évaluation principal avec

les cas de décès a mis en évidence un avantage significatif pour le groupe «fortes doses» (HR multivarié 0,64; IC unilatéral à 95 % CI 0-0,90; $p = 0,02$). L'effet de l'administration de doses élevées de vitamine D sur la survie sans progression s'est en outre avéré plus important chez les patients à l'IMC faible, avec plus de métastases et une tumeur KRAS de type sauvage. On n'a observé aucune différence entre les deux groupes en ce qui concerne le taux de réponse tumorale (58 contre 63 %) et la survie globale (24,3 mois dans les deux cas).

AMATERASU: ADMINISTRATION POSTOPÉRAIRE DE VITAMINE D

Cette étude japonaise incluait 471 patients atteints de cancers digestifs (10 % de l'œsophage, 42 % de l'estomac et 48 % du côlon). La supplémentation en vitamine D s'est faite dans un contexte postopératoire sur une période d'observation médiane de 3,5 ans. 251 patients ont reçu une supplémentation orale en vitamine D de 2000 UI/jour et 166 un placebo. Le critère d'évaluation principal (survie sans progression à 5 ans) n'a pas donné de résultats significatifs et était de 77 % avec la supplémentation en vitamine D contre 66 % avec le placebo (HR 0,76; IC à 95 % 0,50-1,14; $p = 0,18$). Les patients du groupe vitamine D étant plus âgés que ceux du groupe placebo, une analyse ajustée en fonction de l'âge a aussi été réalisée, montrant un avantage significatif pour le groupe vitamine D (HR 0,66; IC à 95 % 0,43-0,99; $p = 0,048$). Par ailleurs, il s'est avéré que les patients ayant une concentration initiale en vitamine D située entre 20 et 40 ng/ml présentaient un meilleur taux de survie sans récurrence par rapport à ceux du groupe placebo, ce qui n'était pas le cas pour les patients ayant une concentration initiale plus faible. Il se peut que le dosage de vitamine D ait été insuffisant pour les patients présentant un déficit important.

Ces deux études sur la vitamine D ont été abordées dans l'éditorial de la revue JAMA. Les experts estiment qu'elles présentent diverses limitations. Selon eux, la période d'observation de l'étude SUNSHINE est trop courte, la cohorte de patients de l'étude AMATERASU trop hétérogène et le nombre de patients trop réduit dans les deux cas. Ils estiment toutefois que ces deux études livrent de nouvelles données intéressantes qui doivent désormais être confirmées dans de plus vastes études.

À RETENIR:

De bons apports en vitamine D sont cruciaux pour les patients cancéreux. On veillera à choisir une posologie suffisamment élevée (p. ex. > 1000 UI/jour), de préférence en administration quotidienne plutôt qu'en bolus unique ou espacé dans le temps. Si, après une supplémentation en vitamine D, les patients n'atteignent pas les concentrations escomptées, on envisagera la possibilité d'un déficit en magnésium, car l'activation de la vitamine D en 25-OH-D dans le foie puis en 1,25-(OH)₂-vitamine D dans le rein dépend du magnésium.

¹ Ma Y et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3775-3782.

² Yuan Ch et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Clin Cancer Res* 2019 Sep 23.

³ McCullough M et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(2):158-169.

⁴ Ng K et al. Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D3 supplementation on progression-free survival among patients with advanced or metastatic colorectal cancer. The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(14):1370-1379.

⁵ Urashima M et al. Effect of vitamin D supplementation on relapse-free survival among patients with digestive tract cancers. The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(14):1361-1369.

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 plaît particulièrement dans la newsletter? Qu'aimeriez-vous y trouver? Quels sujets vous intéressent depuis longtemps?

Pour nous faire part de vos réponses, vous pouvez nous envoyer un courriel (newsletter@burgerstein.ch) ou nous téléphoner (+41 55 210 72 91). Merci de nous aider à rendre notre newsletter encore plus intéressante.