



Formation Approfondie en Nutrithérapie **2014-2016**

Module **2** / 12

Etudes de prévention 1 : aliments, nutriments et santé

Etudes sur les apports et complémentations nutritionnelles minéro-vitaminique en prévention: vitamines B, bétaine, choline, vitamine D, vitamine K, vitamine C, vitamine E, caroténoïdes, iode, magnésium, zinc, sélénium, calcium...

par le Dr Jean Paul CURTAY

ETUDES DE PREVENTION 1 :

« ALIMENTS, NUTRIMENTS ET SANTE »

Etudes sur les apports et complémentations nutritionnelles minéro-vitaminiques en prévention :

Vitamines :

Vitamine B₁ ou thiamine et vitamine B₂ ou riboflavine

1) Apports alimentaires

Apports en thiamine/riboflavine et syndrome prémenstruel

Nurses' Health Study II (Harvard) : 1057 femmes suivies pendant 10 ans.

Des apports alimentaires plus élevés en thiamine et en riboflavine (B2) sont associés à une réduction du risque de syndrome prémenstruel.

Un apport moyen de 1,93 mg/j de thiamine comparé à 1,20 mg/j est associé à une réduction de risque de 25%.

Un apport moyen de 2,5 mg/j de riboflavine comparé à 1,40 mg/j est associé à une réduction de 35% du risque.

Ces apports sont surtout liés à une consommation plus élevée de céréales, de légumes secs, d'oléagineux, de lait de soja, de lait...

Ces aliments apportant aussi plus de magnésium, de calcium et de vitamine D, il est possible que ces dernières, montrées aussi protectrices soient aussi concernées dans cet effet.

(de toutes façons les vitamines B non phosphorylées par le magnésium ne sont pas actives).

P O Chocano-Bedoya, J E Manson, Walter C Willett et al, Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome, *Am J Clin Nutr*, 2011; 93(5): 1080–1086

2) Statut

Déficit en thiamine et dégénérescence cérébelleuse non alcoolique

Les déficits en vitamine B1 retentissent de façon prioritaire sur les organes qui dépendent le plus d'énergie : le cœur et le cerveau (béri béri).

Le cervelet étant une des parties du cerveau les plus actives, le déficit en thiamine peut mener à des défauts d'équilibre, de coordination, des chutes, une ataxie et une dégénérescence entraînant des paralysies irréversibles.

Laureno R, Nutritional cerebellar degeneration, with comments on its relationship to Wernicke disease and alcoholism, *Handb Clin Neurol*, 2012;103:175-87

Statut en thiamine et dépression

Etude chez 1587 chinois âgés de 50 à 70 ans.

Mesure de trois marqueurs de statut en vitamine B1 dans les érythrocytes : thiamine libre, TMP, TDP. Un statut bas (quartile inférieur comparé au quartile supérieur) est associé à un risque de dépression multiplié par 2,97 (thiamine libre), 3,46 (TMP), 1,98 (TDP).

Geng Zhang et al, Thiamine Nutritional Status and Depressive Symptoms Are Inversely Associated among Older Chinese Adults, *J Nutr*, 2013; 143(1): 53–58

La B1 est indispensable à la métabolisation du glucose, le carburant quasi unique des neurones.

Statut en thiamine et névrite optique

Une des causes de la névrite optique est la carence en thiamine.

JH Pula, CJ MacDonald, Current options for the treatment of optic neuritis, *Clin Ophthalmol*, 2012; 6: 1211–1223

Entre 1991 et 1993, à Cuba, la famine a entraîné une épidémie de névrites optiques. 50 000 cubains ont été affectés.

The Cuba Neuropathy Field Investigation Team, Epidemic Optic Neuropathy in Cuba — Clinical Characterization and Risk Factors, *N Engl J Med*, 1995; 333:1176-1182

Statut en riboflavine et surutilisation du glutathion

La riboflavine est utilisée par la glutathion réductase pour recycler le glutathion. Or celui est surutilisé dans de nombreuses conditions :

- exposition à des toxiques/polluants
- prise de paracétamol
- infections aiguës
- infections chroniques
- inflammation.

Par exemple une étude chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde montre une surexpression de la glutathion réductase avec un statut déficitaire en vitamine B2 chez 33% des patients.

Les patients déficients ont alors

- des scores de douleur plus élevés
- une CRP plus élevée

DM Mulherin et al, Glutathione reductase activity, riboflavin status, and disease activity in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 1996 ; 55(11) : 837–840

De plus la B2 est indispensable à la transformation du tryptophane en nicotinamide - la vitamine PP (voie hépatique des kynurénines).

Autrement dit la riboflavine participe

- au métabolisme énergétique
- aux défenses immunitaires
- à la détoxification
- à la réparation de l'ADN, au ralentissement du vieillissement et à la prévention des pathologies dégénératives, en particulier neuro-dégénératives

en association avec les vitamines B1 et PP et le magnésium.

3) *Supplémentation*

Supplémentation en thiamine (et autres vitamines B) et humeur

Etude anglaise en double aveugle contre placebo chez 124 jeunes adultes.

Un statut bas en thiamine est corrélé à une humeur dépressive. La correction du statut en vitamine B1 au bout de 3 mois par un supplément contenant les 9 vitamines B à 10 fois les AQR est associé à une remontée de l'humeur.

La supplémentation est poursuivie un an.

Au bout d'un an, l'humeur de tout le groupe est remontée, ainsi que les scores globaux de santé mentale.

L'association la plus significative avec ces progrès est avec les statuts en vitamines B2 et B6.

Benton D et al, Vitamin supplementation for 1 year improves mood, *Neuropsychobiology*, 1995;32(2):98-105

Supplémentation en thiamine/benfotiamine et prévention des complications du diabète

Dans de multiples études sur le diabète expérimental de fortes doses de thiamine ou de B1 liposoluble (benfotiamine) :

- restauration du métabolisme énergétique du glucose
- réduction de la glycation et des AGE (« advanced glycation end products »)
- réduction de la glycosurie
- baisse marquée des triglycérides
- inhibe l'activation de NFkappa B par l'hyperglycémie
- prévention des neuropathies
- prévention de la rétinopathie
- prévention de la néphropathie

Les auteurs en concluent, qu'étant donnés :

- l'importance de la thiamine dans le métabolisme du glucose
- la fréquence élevée des déficits en thiamine chez le diabétique
- son importance (encore mieux de la forme liposoluble) dans la prévention des complications du diabète

la supplémentation devrait être systématique

Thornalley PJ et al, The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications, *Curr Diabetes Rev*, 2005 ;1(3):287-98

Hammes HP et al, Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy, *Nat Med*, 2003 ; 9(3) : 294-9

Le diabète et la maladie d'Alzheimer partagent plusieurs points communs, dont un métabolisme insuffisant du glucose, au point que certains l'appellent « diabète de type III ».

Les chercheurs étudient la maladie d'Alzheimer sur des souris carencées en thiamine.

Comme la benfotiamine prévient les complications neurologiques du diabète et que les mêmes mécanismes sont identifiés dans la maladie d'Alzheimer, que la TPP est un co-neurotransmetteur de l'acétylcholine, il serait judicieux

- de prévenir les déficits en vitamine B1 chez les seniors
- de compléter les personnes en déclin cognitif et diagnostiquées Alzheimer avec de la benfotiamine le plus précocément possible afin de contribuer à freiner l'évolution

Selon une étude menée, le meilleur prédicteur du passage d'un léger déclin cognitif à la maladie d'Alzheimer est la réduction de la captation du glucose par les neurones objectivée par PET scan.

Jack CR, Jr et al, Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade, *The Lancet Neurology*. 2010;9:119–128

Gibson GE et al, Abnormal thiamine-dependent processes in Alzheimer's Disease. Lessons from diabetes, *Mol Cell Neurosci*, 2013 ; 55 : 17-25

Supplémentation en thiamine /et prévention des complications neurologiques de l'alcoolisme

L'alcool, un « super-sucre » surutilise la thiamine ainsi que la plupart des autres vitamines B, menant à des dégâts neurologiques multiples : neuropathies périphériques, encéphalopathie de Gayet-Wernicke. La prise de thiamine est établie depuis 50 ans comme préventive. Mais les études n'ont pas encore établi la dose et la durée optimale.

Il est probable que les formes liposolubles (benfotiamine) comme chaque fois lorsque l'on est dans une visée neurologique (trauma nerfs, moelle épinière, cerveau, fibromyalgie, SEP, Alzheimer, etc...).

Day E et al, Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 ; 7 : CD004033

Vitamine B3 (PP) ou nicotinamide

1) *Apports alimentaires*

Apports en vitamine B3 et risque de maladie d'Alzheimer

Une étude ayant suivi pendant 6 ans 3718 personnes de plus de 65 ans dans la région de Chicago révèle que des apports élevés par rapport à des apports faibles sont associés à un ralentissement du déclin cognitif annuel et à une réduction de 70% de l'incidence de la pathologie

Morris MC et al, Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(8) : 1093-9

2) *Supplémentation*

Depuis 50 ans de nombreuses études ont montré les capacités du nicotinamide en supplémentation de traiter efficacement et sans effets secondaires de nombreuses pathologies inflammatoires, en particulier en dermatologie (de la lécithine à l'acné)

Niren NM, Pharmacologic doses of nicotinamide in the treatment of inflammatory skin conditions : a review, *Cutis*, 2006 ; 77(1 Suppl) : 11-6

Les mécanismes anti-inflammatoires du nicotinamide :

- induction des enzymes anti-oxydantes : SOD, GPX, catalase
- stimulation de FOXO
- coenzyme des 7 sirtuines
- coenzyme de la poly(ADP-ribosyl)ation (réparation de l'ADN endommagé dans l'inflammation)
- inhibition de TNF alpha
- inhibition des IL 6 et 8
- réduction de l'excrétion urinaire des isoprostanes
- inhibition de la cyclo-oxygénase et de la production des prostaglandines de série 2

Lappas M, Permezel M, The anti-inflammatory and antioxidative effects of nicotinamide, a vitamin B(3) derivative, are elicited by FoxO3 in human gestational tissues: implications for preterm birth, *J Nutr Biochem*. 2011 ; 22(12) : 1195-201

Prévention du diabète de type 2 chez des rats obèses par le nicotinamide

La supplémentation en nicotinamide a amélioré tous les paramètres de la tolérance au glucose, augmenté les activités des SIRT 1, 2, 3 et 6 et la biogénèse mitochondriale.

Yang SJ et al, Nicotinamide improves glucose metabolism and affects the hepatic NAD-sirtuin pathway in a rodent model of obesity and type 2 diabetes, *J Nutr Biochem*, 2014 ; 25(1) : 66-72

Prévention du diabète de type 1 chez l'animal

La provocation d'un diabète expérimental de type 1 par la streptozotocine est bloquée par l'administration précoce de nicotinamide, le coenzyme du système de réparation de l'ADN, PARP1

Makiko Fukaya et al, Protective effects of a nicotinamide derivative, isonicotinamide, against streptozotocin-induced β -cell damage and diabetes in mice, *Biochim Biophys Res Comm*, 442, 1–2, 2013, 92–98

Prévention du diabète de type 1 par une supplémentation en nicotinamide

A Santiago du Chili, une équipe de chercheurs a trouvé, parmi 1021 parents de personnes ayant déclaré un diabète de type 1, 26 personnes qui se sont avérées porteuses d'auto-anticorps, mais sans intolérance au glucose.

La moitié d'entre elles a reçu un placebo, l'autre une supplémentation de 1,2 g de nicotinamide par jour.

Après 5 ans 37,5% des personnes du groupe placebo étaient devenues diabétiques, 0% des personnes du groupe nicotinamide.

Olmos PR et al, Nicotinamide protected first-phase insulin response (FPIR) and prevented clinical disease in first-degree relatives of type-1 diabetics, *Diabetes Res Clin Pract*, 2006 ; 71(3) : 320-33

Mais une autre étude the *European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial* (ENDIT) comparant nicotinamide et placebo dans une population similaire, si elle a objectivé une réduction des marqueurs de l'inflammation et une réduction de la formation d'auto-anticorps dans le groupe nicotinamide, n'a pas observé de réduction clinique de l'incidence du diabète de type 1.

Hedman M et al, Nicotinamide reduces high secretion of IFN-gamma in high-risk relatives even though it does not prevent type 1 diabetes, *J Interferon Cytokine Res*, 2006 ; 26(4) : 207-13

Supplémentation en vitamine B3 et stabilité génomique

Le NAD est un élément limitant de nombreuses opérations impliquant les sirtuines, la réparation de l'ADN, la restauration du glutathion, l'énergétique... ce qui en fait la vitamine la plus importante pour

- la stabilité du génome
- le ralentissement des phénomènes de la sénescence
- le contrôle des phénomènes inflammatoires et auto-immuns
- la prévention de toutes les pathologies dégénératives, dont les cancers et les pathologies neuro-dégénératives comme l'Alzheimer et la Parkinson, dans lesquelles on décèle une élévation des dégâts sur l'ADN et une dysfonction des systèmes de réparation de l'ADN

Selon Kirkland, cet objectif de fond devrait faire considérer un apport quotidien à des doses

supra-nutritionnelles en prévention globale

Kirkland JB, Niacin requirements for genomic stability, *Mutat Res*, 2012 ; 733(1-2) :1 4-20

La supplémentation en nicotinamide en prévention globale

Se justifie pour toutes les pathologies associées à des dommages sur l'ADN :

- diabète
- inflammation
- excès de fer/de cuivre
- auto-immunité
- infections chroniques
- exposition à des rayonnements (vols aériens, scanners...)
- exposition à la pollution
- post-radiothérapie/post-chimiothérapie
- vieillissement
- pathologies dégénératives, en particulier cancers et maladies neurodégénératives

Decker P et al, Modulating poly (ADP-ribose) polymerase activity: potential for the prevention and therapy of pathogenic situations involving DNA damage and oxidative stress, *Curr Pharm Biotechnol*, 2002 ; 3(3) : 275-83

Supplémentation en vitamines B2 et B3 et prévention du cancer de l'œsophage

Dans l'*Etude du Linxian*, l'administration de 40 mg d'acide nicotinique et de 3,2 mg de vitamine B2 pendant 5 ans a réduit

- l'incidence du cancer de l'œsophage de 14%
- et la mortalité de 10%.

Blot WJ et al, Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population, *J Natl Cancer Inst*, 1993 ; 85(18) :1483-92

Supplémentation en nicotinamide et sevrage des benzodiazépines

Des études russes montrent que le NAD est un agoniste du récepteur au GABA et accélère la disparition du syndrome de sevrage aux benzodiazépines

Fomenko AI, [Effect of withdrawal of phenazepam and nicotinamide on the status of the system of reception of benzodiazepines and NAD], *Ukr Biokhim Zh.* 1996 ; 68(5) : 20-5

Ceci est d'autant plus intéressant que des études montrent des effets anxiolytiques du nicotinamide comparables aux effets des benzodiazépines, associé à des effets secondaires très positifs contrairement aux benzodiazépines qui entraînent des dépendances, des déstructurations de l'architecture du sommeil, altèrent la mémorisation, augmentent les risques de chutes et de fractures du col du fémur, de maladie d'Alzheimer, etc...

Etude espagnole en double aveugle chez 77 patients en syndrome de fatigue chronique qui reçoivent soit un placebo soit 20 mg de NADH. Le groupe supplémenté voit ses scores d'anxiété et de réactivité au stress significativement améliorés

Alegre J et al, [Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in patients with chronic fatigue syndrome], *Rev Clin Esp*, 2010 ; (6) : 284-8

Supplémentation en nicotinamide et contrôle pulsionnel

L'administration d'un antagoniste de la vitamine B3 entraîne une dépression du système sérotoninergique, l'administration de nicotinamide la restore

Kuchmerovskaia TM et al, [Effect of nicotinamide adenine dinucleotide on the serotonergic mediator system in the rat brain during 3-acetylpyridine administration], *Vopr Med Khim*, 2002 ; 48(3) : 264-70

Dans de nombreuses pathologies liées à une tension pulsionnelle élevée (dysfonction sérotoninergique cérébrale), la voie hépatique des kynurénines qui mène du tryptophane au NAD est hyperactive, menant à une déplétion accrue en tryptophane et en sérotonine cérébrale : anxiété, dépression, TOC, anorexie/boulimie, schizophrénie..., mais aussi dans des infections chroniques comme l'HIV, certains cancers, les pathologies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques...) et la maladie d'Alzheimer.

l'inflammation, surtout via interféron gamma, mais aussi les peptites amyloïdes, suractive cette voie métabolique.

Ceci est une des explications des intrications très documentées entre *surpoids, dépression, dépression immunitaire, déclin cognitif et inflammation*.

Plusieurs études montrent qu'une supplémentation en nicotinamide a un effet de feed back négatif sur la voie hépatique des kynurénines, ce qui épargne du tryptophane au profit du cerveau.

Yiquan Chen et al, Kynurenine Pathway Metabolites in Humans : Disease and Healthy States, *International Journal of Tryptophan Research*, 2009 : 21–19
<http://core.kmi.open.ac.uk/download/pdf/8630142.pdf>

Cette opération a aussi des effets immunostimulants et améliore le rapport CD4/CD8 dans l'HIV et la survie.

Murray MF et al, Increased plasma tryptophan in HIV-infected patients treated with pharmacologic doses of nicotinamide, *Nutrition*, 2001;17:654–6.

Abrams B et al, A prospective study of dietary intake and acquired immune deficiency syndrome in HIV-seropositive homosexual men, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1993;6:949–58

Tang AM et al, Effects of micronutrient intake on survival in human immunodeficiency virus type 1 infection, *Am J Epidemiol*. 1996 ;143 : 1244–56

Supplémentation en nicotinamide en prévention des complications dues à l'hyperphosphatémie dans l'insuffisance rénale

L'hyperphosphatémie est cause de :

- montée de la PTH
- déminéralisation osseuse

- calcifications vasculaires et des tissus mous
- mortalité augmentée

Entre 500 et 1000 mg/j de nicotinamide font chuter le taux de phosphates circulant. La demi-vie d'une prise de 500 mg est de 3 h 30. Il n'y a pas de toxicité observée à moins de 3 g/j.

Aurélien Lenglet, Use of Nicotinamide to Treat Hyperphosphatemia in Dialysis Patients, *Drugs R D*, 2013 ;13 (3) : 165–173

A noter que l'excès de phosphates (produits laitiers, additifs sodas...) est aussi négatif chez les non insuffisants rénaux pour les mêmes raisons, outre que ces phosphates dans le tube digestif forment des précipités insolubles et inabsorbables avec et le calcium et le magnésium, réduisant leur biodisponibilité.

Vitamine B₅ ou acide pantothénique

La vitamine B5 est un coenzyme des acétylations, nécessaires à

- l'entrée des acides gras et du glucose dans le métabolisme énergétique
- à la synthèse des acides gras, dont les phospholipides membranaires (il contribue, de ce fait, à la réparation des membranes cellulaires et au bon fonctionnement des protéines transmembranaires)
- à la synthèse du cholestérol
(et donc de ses dérivés : le coenzyme Q10, la vitamine D, la DHEA et les hormones sexuelles)
- au soutien du glutathion réduit (avec les vitamines C et B2)
- à l'inhibition de la sécrétion de myéloperoxydase par les granulocytes
(un autre effet antioxydant et anti-inflammatoire)
- la production d'acétylcholine.

L'acide pantothénique agit en synergie avec l'acide alpha-lipoïque, la carnitine et la cystéine. Ces voies métaboliques ont été montrées perturbées dans :

- l'alcoolisme
- une consommation excessive de lipides
- le diabète
- le déficit en vitamine B12
- certains cancers
- le prise de corticoïdes et de fibrates.

Par contre une activité sportive régulière augmente le pantothénate circulant (de même que le nicotinamide).

Lewis GD et al, Metabolic signatures of exercise in human plasma, *Sci Transl Med*, 2010 ; 2(33) : 33-37

Supplémentation en pantothénate et polyarthrite rhumatoïde

Nous ne disposons que d'une petite étude qui montre des déficits en pantothénate associé à la polyarthrite rhumatoïde et une amélioration de la raideur et des douleurs matinales avec

une supplémentation, à raison de 2 g/j.

General Practitioner Research Group, Calcium pantothenate in arthritic conditions, *A report from the General Practitioner Research Group Practitioner*, 1980; 224(1340):208–211

Supplémentation en panthénine et dyslipidémie

300 mg 3 fois par jour de panthénine, un dérivé du panthoténate a eu un petit effet positif sur les triglycérides et le cholestérol circulant chez des patients diabétiques et non diabétiques .

Gaddi A et al, Controlled evaluation of pantethine, a natural hypolipidemic compound, in patients with different forms of hyperlipoproteinemia, *Atherosclerosis*, 1984 ; 50(1) : 73–83

Vitamine B₆ ou pyridoxine

1) *Alimentation*

Des apports faibles en vitamine B6 altèrent les défenses immunitaires

Chez les personnes âgées, une étude de Tufts University à Boston, montre que des apports faibles en pyridoxine, sont associés à une insuffisance du signal de multiplication des lymphocytes, l'IL2.

Meydani SN et al, Vitamin B-6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults, *Am J Clin Nutr*, 1991; 53(5) : 1275–1280

Des apports élevés en vitamine B6 associés à une réduction du risque de maladie de Parkinson

Etude japonaise comparant les apports alimentaires en vitamines B chez 249 parkinsoniens et 368 contrôles, ne trouve pas de corrélation de risque avec les apports en B2, B9 ou B12.

Par contre le quartile ayant les apports les plus bas en vitamine B6 voit son risque de maladie de Parkinson doublé.

Murakami K et al, Dietary intake of folate, vitamin B6, vitamin B12 and riboflavin and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan, *Br J Nutr*, 2010 ; 104(5) : 757-64

2) *Statut*

Un statut bas en vitamine B6 est un facteur de risque cardiovasculaire

Un faible taux plasmatique de pyridoxal phosphate (PLP), le coenzyme de la vitamine B6 (de même que de B9), est un facteur de risque cardiovasculaire.

La vitamine B9 est nécessaire au recyclage de l'homocystéine, un facteur d'augmentation des risques thrombotiques et d'athérome, et la vitamine B6 à son épuration.

Robinson K al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations : risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease, *European*

COMAC Group. *Circulation*, 1998; 97(5):437–443

Robinson K et al, Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease, *Circulation*, 1995 ; 92 (10) : 2825–2830

Lin PT et al, Low pyridoxal 5'-phosphate is associated with increased risk of coronary artery disease, *Nutrition*, 2006 ; 22 (11-12) : 1146–1151

Un statut élevé en vitamine B6 est un facteur protecteur cardiovasculaire

Un taux circulant élevé de PLP est associé, quel que soit le taux circulant d'homocystéine, à une protection cardiovasculaire.

Folsom AR et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *Circulation*, 1998 ; 98 (3) : 204–210

Un statut bas en vitamine B6 est associé à une humeur dépressive

Dans une étude américaine menée chez 134 homosexuels en deuil, séropositifs ou non, un statut bas en pyridoxine est associé à un score de dépression élevé

Baldewicz T et al, Plasma pyridoxine deficiency is related to increased psychological distress in recently bereaved homosexual men, *Psychosom Med*, 1998 ; 60(3) : 297-308

Plus le statut en PLP est élevé, plus le risque de cancer du sein diminue

Une méta-analyse met en évidence que pour chaque montée de 100 pmol/ml de PLP, le risque de cancer du sein diminue de 23%.

(Il diminue aussi avec la montée des apports en méthionine)

Wu W et al, Association of vitamin B6, vitamin B12 and methionine with risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis, *Br J Cancer*, 2013 ; 109(7) : 1926-44

3) *Supplémentation*

Une supplémentation en vitamine B6 restaure les réponses immunitaires chez les personnes âgées

Une supplémentation correctrice d'un statut faible en vitamine B6 chez les seniors normalise

le signal IL2 et la multiplication des lymphocytes, et améliore la réponse anticorps aux vaccins.

Talbott MC et al, Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons, *Am J Clin Nutr*, 1987 ; 46(4) : 659–664

Des apports supérieurs en vitamine B6 associés à des risques de pathologies cardiovasculaires réduits

Dans une vaste étude menée par l'équipe de l'école de santé publique de Harvard, les femmes qui ont un apport en vitamine B6 de 4,6 mg/j (une quantité inatteignable par l'alimentation – plus de 90% des français ne reçoivent pas les 2 mg de l'AQR), bénéficient d'une réduction de 67% des pathologies cardiovasculaires par rapport à celles qui ont un apport de 1,1 mg/j.

Rimm EB, Willett WC et al, Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women, *JAMA*, 1998; 279(5) : 359–364

Supplémentation en vitamine B6 et mémoire

Une étude hollandaise chez 38 personnes âgées de 70 à 79 ans en bonne santé après avoir reçu 20 mg/j de vitamine B6 pendant 3 mois font l'expérience d'une amélioration significative des fonctions mémorielles en comparaison au groupe placebo.

A cette dose et sur cette durée, pas de modifications significatives sur l'humeur.

Deijen JB et al, Vitamin B-6 supplementation in elderly men : effects on mood, memory, performance and mental effort, *Psychopharmacology (Berl)*, 1992 ; 109(4) : 489-96

Une autre étude de supplémentation associant pendant 35 jours 75 mg/j de vitamine B6 à 750 mcg de folates et de 15 mcg de vitamine B12 chez 211 femmes saines dans trois catégories d'âges : jeunes, d'âge moyens, âgées, trouve un effet significatif sur la mémoire, mais pas sur l'humeur.

Bryan J, Calvaresi E, Hughes D. Short-term folate, vitamin B-12 or vitamin B-6 supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages, *J Nutr*, 2002; 132(6) : 1345–1356

Supplémentation en vitamine B6 chez le rat augmente la sérotonine

La vitamine B6 est indispensable à la décarboxylation du 5OH tryptophane en sérotonine (5 OH tryptamine).

Cet effet est objectivé chez le rat, quelle que soit le niveau de départ de la sérotonine.

Calderón-Guzmán D et al, Pyridoxine, regardless of serotonin levels, increases production of 5-hydroxytryptophan in rat brain. *Arch Med Res*, 2004 ; 35(4) : 271-4

Supplémentation en pyridoxine, irritabilité et dépression chez des femmes en syndrome prémenstruel

Chez 63 femmes de 18 à 49 ans souffrant de syndrome prémenstruel celles qui reçoivent 50 mg de pyridoxine par jour présentent une amélioration significative de symptômes associés à la tension pulsionnelle élevée.

H Doll et al, Pyridoxine (vitamin B6) and the premenstrual syndrome : a randomized crossover trial, *J R Coll Gen Pract*, 1989 ; 39(326) : 364–368

Une association de 200 mg de magnésium et de 50 mg de pyridoxine/j a réduit significativement l'anxiété chez 44 femmes souffrant d'un syndrome prémenstruel par rapport au placebo ou au magnésium et à la pyridoxine seule

De Souza MC et al, A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms : a randomized, double-blind, crossover study, *J Womens Health Gend Based Med*, 2000 ; 9(2) : 131-9

note : dans tous les tableaux comportant une tension pulsionnelle élevée :

impatience, impulsivité, irritabilité, intolérance aux frustrations, tendance aux dépendances, attirance pour le sucré, l'alcool, le tabac, anxiété, perfectionnisme, caractère obsessionnel, phobies

comme dans les pathologies liées au même tableau comme surpoids à fringales, TOC, anorexie/boulimie, recto-colite hémorragique, hyperactivité, autisme, dépression du pré/post-partum....

il est important de corriger le déficit en vitamine B6

(plus de 90% de la population française ne reçoit pas les apports recommandés et elle est surutilisée par *le stress, les oestrogènes, l'inflammation*)

C'est d'autant plus important quand il y a stress/anxiété du fait que les décarboxylations B6 dépendantes sont aussi essentielles pour la production de *GABA* et de *taurine* que de *sérotonine* et quand il y a hyper-oestrogénie: syndrome prémenstruel, grossesse, endométriose... du fait que la vitamine B6 est indispensable au *catabolisme hépatique des oestrogènes* et à la modulation de la *sensibilité des récepteurs à l'oestradiol*.

Les taux plasmatiques de PLP chutent progressivement au cours de la grossesse

comme le montre une étude japonaise

Shibata K et al, Changes in plasma pyridoxal 5'-phosphate concentration during pregnancy stages in Japanese women, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2013 ; 59(4) : 343-6

Les experts estiment qu'étant donné la montée exponentielle des oestrogènes l'apport quotidien en vitamine B6 à recommander devrait être multiplié par 5 (**10 mg** au lieu de 2).

La vitamine B6 doit être associée à ses principes actifs synergiques : le magnésium, la taurine et le nicotinamide (épargneur de tryptophane) si nécessaire.

Supplémentation en pyridoxine et réduction des nausées en post-radiothérapie

Dans une étude randomisée 104 patients reçoivent 1 heure avant la séance de radiothérapie et une fois par jour pendant une semaine 100 mg/j de pyridoxine ou un placebo. 32,6% des patients sous pyridoxine sont nauséeux contre 48,1% dans le groupe placebo.

Mahajan MK et al, Assessment of efficacy of pyridoxine in control of radiation induced sickness, *J Indian Med Assoc*, 1998 ; 96(3) : 82-3

Vitamine B₈ (H) ou biotine

La biotine intervient comme coenzyme dans

- le métabolisme énergétique
- le métabolisme de la *leucine*,

ce qui a un intérêt préventif général étant donné les effets négatifs de la leucine :

- * sur l'inflammation,
- * la production hépatique de nicotinamide
- * la prévention des pathologies dégénératives
- * le contrôle pulsionnel
- * la longévité.

1) *Statut*

Situations favorisant la fréquence du déficit :

- *grossesse*
- *âge*
- *sport intense*
- *épilepsie*
- *gastrectomie*

Au moins un tiers des femmes enceintes développe une carence en biotine.

Or, cette carence est associée chez l'animal à un risque de malformation augmenté.

Mock DM. Biotin. In: Shils ME et al., Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins ; 2006:482–497

3) *Supplémentation*

A dose pharmacologique la biotine a un effet hypoglycémiant et réduit les besoins en insuline, un facteur de surpoids, de croissance des tumeurs et accélérateur du vieillissement.

Etude de supplémentation de biotine et chrome chez des diabétiques

43 diabétiques mal contrôlés reçoivent soit les antidiabétiques soit les antidiabétiques associés à 2 mg de biotine et 600 mcg de picolinate de chrome pendant un mois.

La réduction de l'hyperglycémie, des fructosamines, des triglycérides est significativement meilleure dans le groupe supplémenté.

G M Singer et al, The Effect of Chromium Picolinate and Biotin Supplementation on Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Placebo-Controlled, Double-Blinded, Randomized Trial, *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2006, 8(6): 636-643

Supplémentation en biotine chez diabétiques de type 1

Dans une étude iranienne, randomisée en double aveugle, chez 70 diabétiques de type 1 de 5 à 25 ans mal contrôlés, 40 mcg/kg de biotine pris pendant 3 mois entraîne des baisses significativement plus profondes de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée, des triglycérides et du cholestérol dans le groupe supplémenté.

Hemmati M et al, Survey of the effect of biotin on glycemic control and plasma lipid concentrations in type 1 diabetic patients in kermanshah in iran (2008-2009), *Oman Med J*, 2013 ; 28(3) : 195-8

Vitamine B₉ ou acide folique

1) *Apports alimentaires*

Un apport bas en vitamine B9 est un facteur de risque de cancer du colon

de même que le manque de vitamine B6, de calcium, de sélénium, de polyphénols, de fibres, l'excès de viandes.

Les manques en vitamines B6 et B9 sont associés à une surexpression de la P53, protéine qui déclenche le suicide cellulaire (apoptose).

Tárraga López PJ et al, Primary and secondary prevention of colorectal cancer, *Clin Med Insights Gastroenterol*, 2014 ; 7:33-46

Des apports et un statut bas en folates augmentent les risques de cancer des bronches

La méta-analyse de 10 études met en avant un risque augmenté de cancer du poumon et avec des apports bas et avec un statut de déficit en folates (en moyenne 25%).

Dai WM et al, Association between folate intake, serum folate levels and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis, *Chin Med J (Engl)*, 2013 ; 126(10) : 1957-64

Un apport bas en vitamines B6, B9 et B12 augmente les risques de cancer du sein chez les femmes présentant des défauts de méthylation

Jiang-Hua Q et al, Association of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase polymorphisms with breast cancer risk and interaction with folate, vitamin B6, and vitamin B 12 intakes, *Tumour Biol*, 2014 Sep 13

Weiwei Z et al, Association between dietary intake of folate, vitamin B6, B12 & MTHFR, MTR

Genotype and breast cancer risk, *Pak J Med Sci*, 2014 ; 30(1) : 106-10

Des apports élevés en vitamines B9 sont associés à une réduction importante des cancers de l'oesophage et du pancréas, mais pas du cancer de l'estomac

Une méta-analyse faite à partir des 4 bases de données les plus importantes (Medline, PubMed, Embase, and Current Contents Connect), mettent en avant que des apports élevés en folates réduisent en moyenne

- de 41% le risque de cancer de l'oesophage
- de 34% le risque de cancer du pancréas
- seulement de 6% le risque de cancer de l'estomac (non significatif)

Tio M et al, Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers : a systematic review and meta-analysis, *J Gastroenterol Hepatol*, 2014 ; 29(2) : 250-8

2) Statut

défauts génétiques de la méthylation ou manques d'apport en folates et grossesse

Les femmes qui présentent des mutations de la MTHF réductase présentent

- un taux élevé d'homocystéine
- des dysfonctionnements des fonctions ovariennes
- une fréquence élevée de fausses couches
- de malformations du tube neural chez leurs enfants
- de complications de la grossesse.

Tous ces effets négatifs peuvent être compensés par une supplémentation en folates à partir de 800 mcg/j

Thaler CJ, Folate Metabolism and Human Reproduction, *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2014 ; 74(9) : 845-851

Le manque de vitamine B9 et l'hypométhylation associée accélère les phénomènes de sénescence et est un facteur de risque de toutes les pathologies dégénératives

La méthylation de l'ADN ou des histones qui entourent l'ADN est indispensable à la différenciation des cellules, mais aussi à leur protection contre la sénescence, le raccourcissement des télomères et les phénomènes dégénératifs.

Une étude menée sur les cellules endothéliales montre que l'augmentation de l'homocystéine est associée à une hypométhylation de la télomérase et accélère leur vieillissement.

Zhang D et al, Homocysteine Accelerates Senescence of Endothelial Cells via DNA Hypomethylation of Human Telomerase Reverse Transcriptase, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014 Oct 30

Un statut faible en folates et une altération de la méthylation sont associés à un risque élevé de cancer du col utérin

L'intensité du déficit en folates et du dysfonctionnement de la DNA méthyltransférase sont corrélées à la sévérité du stade de cancer du col.

Wang JT et al, Folate deficiency and aberrant expression of DNA methyltransferase 1 were associated with cervical cancerization, *Curr Pharm Des*, 2014 ; 20(11) : 1639-46

Le déficit en folates perturbe les télomères et contribue à une instabilité génomique

Bull CF et al, Folate deficiency induces dysfunctional long and short telomeres; both states are associated with hypomethylation and DNA damage in human WIL2-NS cells, *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014 ; 7(1) : 128-38

Un statut bas en folates est associé à une augmentation du risque et à une plus grande agressivité du cancer de l'estomac

Un taux bas en folates est associé à un risque augmenté de cancer de l'estomac, aussi bien dans les populations de moins de 60 ans que de plus de 60 ans et aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

Dans une étude chez 155 patients atteints par le cancer de l'estomac, un mauvais statut en folates est corrélé à :

- une invasivité plus grande dans les tissus avoisinants et dans le réseau lymphatique
- plus de métastases hépatiques
- une survie réduite.

Lee TY et al, Lower serum folate is associated with development and invasiveness of gastric cancer, *World J Gastroenterol*, 2014 ; 20(32) : 11313-20

3) *Supplémentation*

Une supplémentation en folates améliore le taux de réussite des techniques de procréation assistée

Une étude menée au Massachusetts General Hospital Fertility Center chez 232 femmes montre qu'une supplémentation de 800 mcg/j de folates est associée à une augmentation de 20% du taux de succès.

Gaskins AJ et al, Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction, *Obstet Gynecol*, 2014 ; 124(4) : 801-9

La supplémentation périconceptionnelle en folates effondre les risques de malformations du tube neural

Une méta-analyse met en avant une efficacité moyenne de réduction des risques de spina

bifida et autres malformations du tube neural de 72%.

La supplémentation en folates pendant la grossesse est associée à une réduction de risque d'autisme chez les enfants

Dans l'étude norvégienne *Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa) menée sur 85 176 enfants suivis pendant une moyenne de 6,4 ans.

270 enfants présentent des troubles du spectre autistique. Le risque chez les enfants de mères supplémentées 4 semaines avant le début de la grossesse et 8 semaines après est de 0,1%.

Il est de plus du double (0,21%) chez les enfants de mères non supplémentées.

Surén P et al, Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children, *JAMA*, 2013 ; 309(6) : 570-7

La supplémentation en folates pendant la grossesse est associée à une réduction de risque de retard sévère de développement du langage chez les enfants

Dans la même cohorte, 38 954 enfants sont suivis jusqu'à l'âge de 3 ans.

204 présentent un sévère retard de développement du langage.

Le risque est de 0,9% chez les femmes non supplémentées en folates, et de 0,4% chez les femmes supplémentées soit en folates seuls, soit folates et autres compléments.

Roth C et al, Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children, *JAMA*, 2011 ; 306(14) : 1566-73

La supplémentation en vitamines B9 et B12 fait baisser l'homocystéine

Une homocystéine élevée est un facteur de risque de phlébites, de thromboses et d'athérome.

Une méta-analyse montre qu'une dose quotidienne entre 500 mcg et 5 mg de folates associée à 500 mcg de vitamine B12 fait baisser en moyenne de 25% le taux circulant d'homocystéine (de 12 à 8,9 mcg/mol/l).

Clarke R et al, Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements, *Semin Thromb Hemost*, 2000 ; 26(3) : 341-8

Une supplémentation en vitamines B et D réduit l'homocystéine et la perte osseuse

Dans une étude allemande en double aveugle 93 personnes âgées de plus de 54 ans ont reçu soit un complément de vitamine D (1200 UI) et de calcium (456 mg) seul, soit associé à un complexe de vitamines B : 500 mcg de folates, 500 mcg de B12, 50 mcg de B6.

Avant la supplémentation les niveaux élevés de PTH sont corrélés à des niveaux élevés d'homocystéine. Dans les deux groupes les taux de PTH, d'ostéocalcine décroissent de 30 à 50%. La baisse de l'homocystéine de 12,3 à 8,9 mcg/mol/l dans le groupe vitamine B ne semble pas avoir d'impact supplémentaire sur les marqueurs de la résorption osseuse.

Herrmann W et al, One year B and D vitamins supplementation improves metabolic bone markers, *Clin Chem Lab Med*, 2013 ; 51(3) : 639-47

Supplémentation en vitamines B9 et B12 et fonctions cognitives

En Chine, 104 personnes âgées de 55 à 94 ans présentant une élévation de l'homocystéine reçoivent soit un placebo soit 800 mcg/j de folates, 25 mcg de vitamine B12 et 10 mg de vitamine B6.

Au bout de 14 semaines, dans le groupe supplémenté l'homocystéine a baissé et les scores cognitifs sur 4 tests ont montré une amélioration significative.

Cheng D et al, B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia, *Nutr Neurosci*, 2014 Jun 18

Vitamine B₁₂ ou cyanocobalamine

1) *Apports alimentaires*

Apports faibles en vitamine B12 et fréquence du cancer du sein

En comparant 1391 témoins et 475 cas de cancers du sein chez des femmes mexicaines, les chercheurs ont mis en évidence une réduction du risque de 68% pour celles qui bénéficient des apports les plus élevés. Cette association, déjà significative avant la ménopause, l'est encore plus après la ménopause.

Lajous M, Willett W et al, Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15(3):443-448

2) *Statut*

Un statut faible en vitamine B12 devient avec l'âge un facteur plus important dans l'élévation de l'homocystéine

Avant 60 ans le déficit en folates est, avec les défauts génétiques de méthylation, la cause principale de l'élévation de l'homocystéine.

Après 60 ans, le déficit en vitamine B12 devient et plus fréquent et plus important dans cette élévation et les risques associés :

thrombo-emboliques et de cancers.

Stabler SP et al, Vitamin B-12 deficiency in the elderly: current dilemmas, *Am J Clin Nutr*, 1997; 66(4) : 741-749

Statut en vitamine B12 et dépression

Chez 700 femmes de plus de 65 ans, handicapées physique, vivant chez elles, un statut bas en vitamine B12 ont deux fois plus de risque de dépression.

Penninx BW et al, Vitamin B (12) deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study, *Am J Psychiatry*, 2000 ; 157 (5) : 715–721

Etude de Rotterdam chez 3884 personnes âgées. Celles qui ont des taux plasmatiques bas de vitamine B12 ont un risque de dépression augmenté de 70%.

Tiemeier H et al, Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study, *Am J Psychiatry*, 2002; 159 (12) : 2099–2101

30% des dépressifs présentent des carences en vitamine B12.

Hutto BR, Folate and cobalamin in psychiatric illness, *Compr Psychiatry*, 1997; 38 (6) : 305–31

Un statut bas en vitamines B12 et B9 est associé avec un risque augmenté de maladie d'Alzheimer

Chez 370 personnes âgées suivies pendant 3 ans, un taux plasmatique de vitamine B12 inférieur à 150 pmol/l et de folates inférieur à 10 nmol/l s'accompagne d'un doublement du risque de maladie d'Alzheimer.

Wang HX et al, Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease, *Neurology*, 2001; 56(9):1188–1194

L'optimisation tout au long de la vie des apports en éléments méthylants comme les vitamines B12 et B9, la méthionine et la bêtaïne est essentielle

- à la réduction des taux circulants d'homocystéine
- à la conservation des fonctions cognitives
- à la prévention des pathologies psychiatriques
- à la prévention des maladies cardiovasculaires et des cancers

Shea TB et al, Lifetime requirement of the methionine cycle for neuronal development and maintenance, *Curr Opin Psychiatry*, 2014 ; 27 (2) : 138-42

La bêtaïne présente des effets anti-cancer du colon.

Kim DH et al, Modulation of Colitis-associated Colon Tumorigenesis by Baicalein and Betaine, *J Cancer Prev*, 2014 ; 19 (3) : 153-60

Dans l'étude américaine *Women's Health Initiative Observational Study*, un taux plasmatique élevé de bêtaïne est associé à une réduction de 32% du risque de cancer colorectal.

Bae S et al, Plasma choline metabolites and colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative Observational Study, *Cancer Res*, 2014 Oct 21

De même que dans l'étude *EPIC* (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition).

Lorsque les folates sont bas, un taux de bétaine élevé est associé à une réduction de 39% du risque.

La bétaine est moins importante lorsque les folates sont élevés.

Nitter M, Riboli E et al, Plasma methionine, choline, betaine, and dimethylglycine in relation to colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), *Ann Oncol*, 2014 ; 25(8) : 1609-15

3) *Supplémentation*

La supplémentation en vitamines B12 et B9 permet de faire baisser l'homocystéine

Clarke R et al, Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements, *Semin Thromb Hemost*, 2000 ; 26(3) : 341-8

Supplémentation en vitamines B9 et B12 et fonctions cognitives

En Chine, 104 personnes âgées de 55 à 94 ans présentant une élévation de l'homocystéine reçoivent soit un placebo soit 800 mcg/j de folates, 25 mcg de vitamine B12 et 10 mg de vitamine B6.

Au bout de 14 semaines, dans le groupe supplémenté l'homocystéine a baissé et les scores cognitifs sur 4 tests ont montré une amélioration significative.

Cheng D et al, B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia, *Nutr Neurosci*, 2014 Jun 18

Une supplémentation en vitamines B9 et B12 fait baisser les anomalies chromosomiques

Chez 156 personnes saines d'âges variés, le nombre de micronuclei augmente avec l'âge.

Chez les 12 personnes ayant le nombre le plus élevé de micronuclei une supplémentation de vitamine B12 entre 3 et 25 mcg/j et de folates entre 200 et 400 mcg/j pendant 4 mois fait baisser leur fréquence de 33,5%.

Ni J et al, A decreased micronucleus frequency in human lymphocytes after folate and vitamin B12 intervention : a preliminary study in a Yunnan population, *Int J Vitam Nutr Res*, 2012 ; 82(6) : 374-82

Dans des populations jeunes ou âgées, le déficit en vitamine B12 est associé à une augmentation des anomalies chromosomiques (micronuclei) et à une élévation de l'homocystéine.

Dans une étude en double aveugle la prise de 7 mcg de vitamine B12 associée à 700 mcg/j de folates a entraîné une baisse du nombre de ces micronuclei.

Fenech M, Micronucleus frequency in human lymphocytes is related to plasma vitamin B12 and homocysteine, *Mutat Res*, 1999 ; 428(1-2):299-304

Supplémentations en vitamines B9 et B12 associées à une augmentation de risques de cancers

Si les déficits en vitamines B9 et B12 et les défauts de méthylation apparaissent globalement comme des facteurs de risques additionnels de cancers, les vitamines B9 et B12 servant aussi à la production de bases nucléiques, il est possible qu'à partir d'un certain âge où le nombre de cellules cancéreuses augmente, les apports supérieurs soient défavorables.

Plusieurs études trouvent une augmentation de certains cancers avec des suppléments en vitamines B9 et/ou B12.

Dans le cancer de l'endomètre chez 23 356 femmes en post-ménopause suivies pendant 20 ans, le risque est augmenté de 80 à 100 % avec la prise en compléments (pas les apports alimentaires) de vitamines B9, B12, B2 et B6.

Uccella S et al, Dietary and supplemental intake of one-carbon nutrients and the risk of type I and type II endometrial cancer : a prospective cohort study, *Ann Oncol*, 2011 ; 22(9) : 2129-36

Une supplémentation en folates augmente de manière non significative le risque moyen sur l'ensemble des cancers

Une méta-analyse comprenant environ 49 621 individus ayant reçu soit un placebo soit des folates, trouve au total 1809 cancers dans les groupes placebo et 1904 dans les groupes supplémentés, ce qui représente une différence de 6%, non significative.

Voll et SE et al, B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals, *Lancet*, 2013 ; 381 (9871) : 1029-36

Il est possible

- que la forme soit importante : méthyl folate plutôt que acide folique ?
- la présence suffisante des coenzymes activateurs : magnésium, vitamines C et B2 qui permettent d'aboutir au MTHF
- les différents phénotypes, en particulier en ce qui concerne la MTHF réductase
- l'âge et la présence ou pas déjà d'un plus grand nombre de cellules cancéreuses

Vitamine C (acide ascorbique)

1) Apports alimentaires

Une méta-analyse incluant 374 488 participants trouve qu'un apport élevé en

- vitamine C alimentaire est associé à une réduction de 16% du risque de pathologies cardiovasculaires
- vitamine E 24%
- bêta-carotène 22%

Ye Z et al, Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008 ; 15 (1) : 26-34

2) Statut

Statut en vitamine C et accident vasculaire cérébral hémorragique

L'équipe de Stéphane Vannier à l'Hopital de Pontchaillou à Rennes, en comparant 65 patients ayant subi un AVC hémorragique et 65 contrôles, montre que seuls les victimes d'AVC ont des taux plasmatiques bas en vitamine C.

Vannier S. et al. Can Citrus Ward Off Your Risk of Stroke? *American Academy of Neurology*, Published online February 2014

Statut en vitamine C et risque de cancer de l'estomac

Le quartile ayant le taux de vitamine C circulante le plus élevé bénéficie d'une réduction de 45% du risque de cancer gastrique par rapport au quartile le plus bas.

La relation est encore plus marquée chez les plus gros consommateurs de viande rouge.

Jenab M, Riboli E et al, Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST), *Carcinogenesis*, 2006 ; 27(11) : 2250-7

Dans l'étude EPIC-Norfolk comprenant 19 496 hommes et femmes âgés de 45 à 79 ans, suivis pendant 4 ans, l'ascorbémie s'est révélée inversement proportionnelle aux risques de pathologies cardiovasculaires, d'infarctus, de cancers et à la mortalité de toutes causes confondues.

Le groupe situé dans le quintile inférieur subit une mortalité deux fois supérieure à celle du groupe situé dans le quintile supérieur.

Pour chaque élévation de 20 $\mu\text{mol/l}$, la mortalité de toutes causes baisse de 20% et ceci après correction par tous les facteurs confondants.

Khaw KT et al, Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *Lancet*, 2001 ; 357 (9257) : 657-63

3) Supplémentation

Supplémentation en vitamine C, fréquence, sévérité du rhume et de la grippe

Une méta-analyse trouve que :

- la supplémentation courante ne réduit pas la fréquence du rhume de manière significative dans la population globale
- elle la réduit par contre en moyenne de 52% dans des populations sous des stress intenses : militaires en région subarctique, skieurs, marathoniens...
- elle réduit la durée du rhume en moyenne de 8% chez les adultes de 14% chez les enfants
- à doses plus élevées (de 1 à 2 g/j) elle réduit la durée de l'infection de 18%
- 1 g ou plus dans les premières 24 heures du rhume réduit la durée de 24%
- les mêmes doses réduisent aussi de manière significative la sévérité des symptômes

Hemilä H et al, Vitamin C for preventing and treating the common cold, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Jan 31

La quantité de vitamine C et la précocité de la prise sont des facteurs importants d'efficacité

A des doses plus élevées (500 mg/j), des chercheurs japonais qui étudiaient la réduction du cancer gastrique par la vitamine C chez 244 personnes suivies pendant 5 ans montrent une réduction du risque d'attraper un rhume 3 fois ou plus dans l'année réduit de 66%

Sasazuki S et al, Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial, *Eur J Clin Nutr*, 2006 ; 60(1) : 9-17

Chez 725 étudiants grippés de 18 à 32 ans qui reçoivent :

- soit antalgiques/décongestionnants
- soit 1 g de vitamine C par heure les 6 premières heures et 1 g 3 fois/j les jours suivants le nombre et la sévérité des symptômes sont réduits de 85%

Supplémentation en vitamine C, fréquence et sévérité de la pneumonie

Une méta-analyse de tous les essais randomisés met en évidence que

- sur 3 études comprenant 2335 personnes, la prise de vitamine C réduit de manière très significative le risque de pneumonie : 80% ou plus
- sur 2 études chez des personnes touchées par la pneumonie, une réduction significative de la sévérité et de la mortalité
- sur une étude russe qui constate un effet dose-dépendant de la durée de l'infection

Hemilä H et al, Vitamin C for preventing and treating pneumonia, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Aug 8

Supplémentation en vitamine C et cataracte

Les doses de vitamine C qui réduisent de manière significative le risque de cataracte se situent entre 300 et 500 mg, des doses qui relèvent d'une supplémentation.

La protection contre la plupart des autres pathologies (cardiovasculaires, cancers), n'apparaît pas à moins de 120 mg/j.

Carr AC et al, Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans, *Am J Clin Nutr*, 1999 ; 69(6) : 1086-107

Supplémentation en vitamine C et hypertension

Métanalyse :

De 1966 à 2011, 29 études d'intervention ont été retenues.

La dose de vitamine C moyenne utilisée était de 500 mg par jour pendant 8 semaines.

L'analyse des études révèle que la vitamine C fait baisser la pression artérielle systolique de 3,84 mm et la pression artérielle diastolique de 1,48 mm, en moyenne.

En ne tenant compte que des participants qui souffraient d'hypertension artérielle la baisse atteint 4,85 et 1,67 mm respectivement.

Juraschek SP et al, Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Am J Clin Nutr*, 2012 ; 95(5) : 1079-88

Supplémentation en vitamine C et risque coronarien

L'école d'épidémiologie de Harvard montre dans un cohorte de 9 études comprenant 293 172 sujets que la prise de compléments de vitamine C de 700 mg ou plus/j est associé à une réduction de 25% des accidents coronariens.

Knekt P, Willett WC, Rimm EB et al, Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts, *Am J Clin Nutr*, 2004 ; 80(6) : 1508-20

Supplémentation en vitamine C et mortalité

Chez 11 348 adultes âgés de 25 à 74 ans, l'étude *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I), révèle que chez ceux qui ont les apports les plus élevés en vitamine C (liés à la prise de suppléments),

- les femmes ont une mortalité
 - par cancers réduite de 14%
 - par maladies cardiovasculaires de 25%
 - de toutes causes confondues de 10%

- les hommes
 - par cancers réduite de 22%
 - par maladies cardiovasculaires de 42%
 - de toutes causes confondues de 35%

A noter : dans la quasi totalité des études sur l'incidence des pathologies dégénératives, l'impact des antioxydants est plus important chez l'homme que chez la femme (qui est probablement protégée par plusieurs facteurs : règles et moins de fer, moins de consommation de viande rouge, plus de consommation de végétaux...)

Enstrom JE et al, Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population, *Epidemiology*, 1992 ; 3 (3) : 194-202

Vitamine E (tocophérols, tocotriénols)

1) *Apports alimentaires*

Apports alimentaires en vitamine E et réduction de la mortalité par infarctus

Chez 5132 finlandais, le tertile d'apports alimentaires en vitamine E le plus élevé par rapport au tertile le moins élevé profite d'une réduction de mortalité par infarctus

- chez les hommes de 32%
- chez les femmes de 65%

Knekt P et al, Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study, *Am J Epidemiol*, 1994 ; 139 (12) :1180-9

Apports alimentaires en vitamine E et autres antioxydants et risque de cancer du poumon

Dans une cohorte américaine de 3,968 hommes et 6,100 femmes, âgés de 25 à 74 ans

- un apport élevé en vitamine E réduit chez les fumeurs dans le plus bas tertile de paquets années le risque de cancer du poumon de 64%
- un apport élevé en vitamine C de 34%
- un apport élevé en vitamines C et E et caroténoïdes de 68%

Yong LC et al, Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey, *Am J Epidemiol*, 1997 ; 146 (3) : 231-43

Apports alimentaires en vitamine E et maladie de Parkinson

Dans les deux cohortes de *Nurses' Health Study* comprenant 76,890 infirmières et *Health Professionals Follow-Up Study* suivant 47,331 hommes professionnels de santé, on observe

- une réduction de 32% du risque de maladie de Parkinson pour la tranche qui a les apports alimentaires les plus élevés en vitamine E
- pas d'effets des compléments ni en vitamines E, ni autres
- pas d'effets des apports alimentaires en vitamine C et bêta-carotène

- une réduction de 43% du risque avec la consommation régulière d'oléagineux.

Zhang SM et al, Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk, *Neurology*, 2002 ; 59 (8) : 1161-9

2) Statut

Statut en alpha et gamma-tocophérol et risque de cancer de la prostate

Dans une méta-analyse d'études regroupant environ 370 000 hommes.

Un taux élevé de gamma-tocophérol est associé à une réduction (non significative) de risque de 11%.

Pour chaque élévation de 25 mg/l d'alpha-tocophérol sanguin le risque de cancer de la prostate diminue de 21% (significatif).

Cui R et al, Blood α -tocopherol, γ -tocopherol levels and risk of prostate cancer: a meta-analysis of prospective studies, *PLoS One*, 2014 ; 9 (3) : e93044

Statut en alpha-tocophérol et mortalité chez fumeurs

Des analyses continuées dans la cohorte ATBC sur 29 092 hommes fumeurs constatent après 19 ans le décès de 13 380 d'entre eux (4518 de cancers et 5776 de maladies cardiovasculaires).

Le quintile qui présentait les taux circulants les plus élevés d'alpha-tocophérol ont connu une réduction significative

- de la mortalité de toutes causes de 18%
- de la mortalité par cancers de 21%
- de la mortalité cardiovasculaire et d'autres causes de 30%

Wright ME et al, Higher baseline serum concentrations of vitamin E are associated with lower total and cause-specific mortality in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study, *Am J Clin Nutr*, 2006 ; 84 (5) : 1200-7

3) Supplémentation

Supplémentation en vitamine E et réponse vaccinale

L'équipe de chercheurs spécialisée en immuno-nutrition au centre de recherche sur Nutrition et Vieillesse à Tufts University à Boston a montré dans une étude en double aveugle chez 88 personnes âgées de plus de 65 ans non institutionnalisées qu'une supplémentation de 60, 200 ou 800 mg de vitamine E améliore les réponses immunitaires.

La capacité de réponse immunitaire par test cutané a été multipliée par

- 2,5 dans le groupe recevant 800 mg de vitamine E
- 3 dans le groupe recevant 60 mg
- 6 dans le groupe recevant 200 mg.

Le tertile présentant le taux circulant de vitamine E le plus élevé a présenté une montée plus élevée des anticorps suite aux vaccinations contre le tétanos et l'hépatite (pas à la diphtérie).

Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB et al. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial, *JAMA*, 1997; 277 (17) : 1380–1386

Supplémentation chez la souris en différentes formes de vitamine E et réponse vaccinale

La comparaison de la montée des anticorps contre le tétanos chez la souris révèle que

- la forme delta tocophérol
- les tocotriénols
- mais pas l'alpha tocophérol

augmentent la réponse.

Radhakrishnan AK et al, Supplementation with natural forms of vitamin E augments antigen-specific TH1-type immune response to tetanus toxoid, *Biomed Res Int*, 2013 ; 2013 : 782067

La même équipe a testé 400 mg de tocotriénols contre placebo pendant 2 mois chez l'homme dans une étude en double aveugle.

La réponse vaccinale au tétanos a été amplifiée dans le groupe supplémenté qui a aussi présenté un taux augmenté d'interféron.

Mahalingam D et al, Effects of supplementation with tocotrienol-rich fraction on immune response to tetanus toxoid immunization in normal healthy volunteers, *Eur J Clin Nutr*, 2011 ; 65 (1) : 63-9

Les tocotriénols s'insèrent mieux dans les membranes cellulaires que les tocophérols

de ce fait ils présentent un potentiel de protection anti-oxydante et anti-inflammatoire plus grand, comme l'a montré l'équipe de Lester Packer à l'Université de Berkeley

Suzuki YJ et al, Structural and dynamic membrane properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol : implication to the molecular mechanism of their antioxidant potency, *Biochemistry*, 1993 ; 32(40) :10692-9

Les propriétés anti-inflammatoires et cardioprotectrices de la vitamine E

De nombreuses études chez l'animal et chez l'homme ont mis en évidence que la vitamine E inhibe :

- la cyclo-oxygénase
- la lipoxygénase
- la protéine kinase C
- la tyrosine kinase
- la production des interleukines et du TNF alpha
- fait baisser la CRP chez les patients fumeurs, diabétiques et porteurs de pathologies cardiovasculaires

- abaisse l'excrétion urinaire d'isoprostanés (dérivées de l'activation de la cascade arachidonique)
- réduit la production d'anions superoxydes
- protège le NADH
- réduit la formation de LDL oxydées
- diminue le nombre des récepteurs scavengers sur les globules blancs de la paroi artérielle (SR-A, CD36)
- inhibe l'adhésion des globules blancs
- inhibe l'adhésion plaquettaire

Toutes ces propriétés lui confèrent une capacité majeure de protection dans le surpoids, le diabète, les pathologies inflammatoires et cardiovasculaires

Jialal I et al, Oxidative stress, inflammation, and diabetic vasculopathies: the role of alpha tocopherol therapy, *Free Radic Res*, 2002 ; 36 (12) : 1331-6

Singh U et al, Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol, *Ann N Y Acad Sci*, 2004 ; 1031:195-203

Singh U et al, Vitamin E, oxidative stress, and inflammation, *Annu Rev Nutr*, 2005 ; 25 : 151-74

Supplémentation en vitamine E, fréquence des cancers, des événements cardiovasculaires et mortalité cardiovasculaire

Dans la Women's Health Study, 39 876 femmes américaines de plus de 45 ans reçoivent soit un placebo, soit de l'aspirine, soit 600 UI de vitamine E *naturelle* un jour sur 2.

Résultats :

- pas de différence significative dans la fréquence des cancers (seins, colon, poumons)
- pas de différence significative dans la fréquence des événements cardiovasculaires (infarctus, AVC thrombotiques ou hémorragiques)
 - réduction de 24% de la mortalité cardiovasculaire

Lee IM, Gaziano JM et al, Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study : a randomized controlled trial, *JAMA*, 2005 ; 294 (1) : 56-65

Supplémentation en vitamine E et risques cardiovasculaires

L'école de santé publique de Harvard qui a suivi la cohorte *Physician's Health Study* composée de 39,910 professionnels de santé américains de 45 à 75 ans, sans problèmes de santé. Au bout de 4 ans on enregistre 667 cas de pathologies coronariennes.

Le risque de coronaropathie est réduit

- de 36% chez les hommes consommant 60 UI ou plus de vitamine E par rapport à ceux qui en consomment 7,5 UI ou moins (moyenne française 4,5)
- de 37% chez ceux qui ont consommé plus de 2 ans 100 UI ou plus.

On ne constate pas d'association avec l'apport en bêta-carotène chez les non fumeurs, par contre une réduction de 70% chez les fumeurs et de 60% chez les anciens fumeurs.

Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Willett WC et al, Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men, *N Engl J Med*, 1993 ; 328 (20) : 1450–1456

La même équipe qui suit 87,245 infirmières constate

* une réduction de 34% des événements coronariens chez celles qui ont les apports les plus élevés en vitamine E

* et de 41% chez celles qui prennent un complément sur une durée d'au moins 2 ans

Stampfer MJ, Hennekens CH et al, Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women, *N Engl J Med*, 1993 ; 328 (20) : 1444-9

Dans l'étude Women's Health Study, la prise d'un complément en vitamine E est accompagnée d'une réduction des risques thrombo-emboliques de 21%.

Glynn RJ et al, Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study, *Circulation*, 2007; 116 (13) : 1497–1503

Supplémentation en vitamine E et risque cardiovasculaire chez des diabétiques

1434 diabétiques de 55 ans ou plus porteurs du génotype Hp 2-2 (une haptoglobine qui protège moins bien des effets pro-oxydants et pro-inflammatoires du fer – la fréquence de ce génotype dans la population est de 2 à 3%) reçoivent soit un placebo, soit 400 UI de vitamine E.

A la première évaluation à 18 mois, les chercheurs doivent interrompre l'étude pour faire bénéficier les deux groupes de la supplémentation car elle a réduit de plus de moitié les risques d'infarctus, d'AVC et de décès cardiovasculaire dont la fréquence est de 4,7% dans le groupe placebo et de 2,2% dans le groupe supplémenté.

Milman U et al, Vitamin E supplementation reduces cardiovascular events in a subgroup of middle-aged individuals with both type 2 diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype : a prospective double-blinded clinical trial, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008 ; 28 (2) : 341-7

Supplémentation en vitamine E et cancers

L'étude finlandaise ATBC (*Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study*) chez 29 133 hommes fumeurs recevant

soit 50 mg de vitamine E, soit 20 mg de bêta carotène,
soit les deux, soit un placebo, constate

- une absence d'effets de la vitamine E
- une légère élévation du risque avec le bêta-carotène (16%), mais cet effet est associé à un tabagisme et à une consommation d'alcool plus élevées

Albanes D et al, Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study : effects of baseline characteristics and study compliance, *J Natl Cancer Inst*, 1996 ; 88 (21) : 1560-70

Supplémentation en vitamines E et C, fonctions cognitives et démences

Le suivi à Hawaï d'une cohorte de 3 385 hommes, âgés de 71 à 93 ans dans l'étude *Honolulu-Asia Aging Study* a permis d'observer que ceux qui prenaient des compléments de vitamines E et C étaient protégés

- des démences vasculaires (88% de moins)
- des démences autres (69%) sauf de la maladie d'Alzheimer

et que les fonctions cognitives chez les non déments étaient améliorées dans 25% des cas.

Masaki KH, Losonczy KG et al, Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men, *Neurology*, 2000 ; 54 (6) : 1265–1272

Supplémentation en vitamine E et Parkinson

Une méta-analyse ne montre pas d'effets significatifs ni sur le risque ni sur l'évolution de la maladie de Parkinson avec des compléments en vitamine E, au contraire du coenzyme Q10 et du glutathion (N acétyl cystéine).

Weber CA, Ernst ME, Antioxydants, supplements, and Parkinson's disease, *Ann Pharmacother*, 2006 ; 40 (5) : 935-8

Caroténoïdes

Bêta- carotène

1) *Apports alimentaires*

Apport en caroténoïdes et risque de cancer du poumon

Dans une méta-analyse de sept cohortes incluant 399,765 participants on constate

- une absence d'effet des apports alimentaires en bêta-carotène, alpha-carotène, lycopène, lutéine/zéaxanthine
- une réduction moyenne de 34% avec un apport élevé en *bêta-cryptoxanthine*, un caroténoïde trouvé principalement dans les agrumes (mandarines, clémentines....)

Männistö S et al, Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004 ; 13 (1) : 40-8

2) *Supplémentation*

Supplémentation en bêta-carotène et natural killer cells

Dans une étude de supplémentation de 50 mg de bêta carotène un jour sur deux pendant 10 à 12 ans chez 59 seniors de 51 à 86 ans.

Seuls les plus de 65 ans montrent une augmentation de l'activité des cellules NK, essentielles dans la lutte contre les cellules cancéreuses.

Santos MS et al, Natural killer cell activity in elderly men is enhanced by beta-carotene supplementation, *Am J Clin Nutr*, 1996 ; 64 (5) : 772-7

Supplémentation en bêta-carotène, rétinol et cancer du poumon

Dans l'Etude américaine *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) chez 18 314 hommes et femmes à haut risque de développer un cancer du poumon, une supplémentation en 30 mg de bêta-carotène et 25 000 UI de vitamine A a été interrompue à 21 mois après la constatation d'une augmentation de 28 % de fréquence du cancer du poumon et de 17% de la mortalité dans le groupe supplémenté.

Mais, comme dans l'étude ATBC, l'augmentation du risque de cancer du poumon est aussi liée à une consommation d'alcool plus élevée, le plus haut quartile doublant son risque.

Omenn GS et al, Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial, *J Natl Cancer Inst*, 1996 ; 88 (21) : 1550-9

Lycopène

1) *Apports alimentaires*

Consommation de tomate cuite et cancer de la prostate

Sur 21 études, la consommation élevée de tomates cuites réduit en moyenne de 21% le risque de cancer de la prostate.

Etminan M et al, The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004 ; 13 (3): 340-5

Apports alimentaires en lycopène et risque de cancer de la prostate

Dans l'étude *Physicians' Health Study* comprenant 49898 professionnels de santé, des apports élevés précoces, mais pas récents en lycopène, réduisent le risque de cancer de la prostate de 28%.

Sur un échantillon restreint de patients ayant été dépistés, la réduction des formes léthales de cancer de la prostate atteint 53%

Par ailleurs un lycopène élevé est associé avec une activité angiogénétique réduite.

Zu K et al, Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer : a prospective study in the prostate-specific antigen era, *J Natl Cancer Inst*, 2014 ; 106 (2) : djt430

2) *Supplémentation*

Supplémentation en lycopène et adénome prostatique

40 patients porteurs d'adénome de la prostate sans cancer reçoivent soit un placebo, soit 15 mg de lycopène pendant 6 mois.

Dans le groupe supplémenté l'adénome ne s'est pas développé et le PSA ne s'est pas élevé, contrairement au groupe placebo.

Schwarz S et al, Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia, *J Nutr*, 2008 ; 138 (1) : 49-53

Supplémentation en lycopène et cancer de la prostate

Plusieurs études indiquent un effet freinateur de l'évolution de la supplémentation en lycopène dans les cancers de la prostate.

Kucuk O et al, Effects of lycopene supplementation in patients with localized prostate cancer, *Exp Biol Med (Maywood)*, 2002 ; 227 (10) : 881-5

Kucuk O et al, Phase II randomized clinical trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001;10 (8) : 861-8,

Lutéine/zéaxanthine

1) *Apports alimentaires*

Des apports élevés en lutéine/zéaxanthine réduisent le risque de DMLA

- de 35% pour la DMLA néovasculaire
- de 55% pour l'atrophie géographique
- de 27% pour les drusen

Age-Related Eye Disease Study Research Group et al, The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22, *Arch Ophthalmol*, 2007 ;125(9):1225-32

2) *Supplémentation*

Supplémentation en lutéine/zéaxanthine en DMLA débutante

Soit 20 mg de lutéine, soit 10 mg de lutéine et 10 mg de zéaxanthine ont amélioré

- la qualité du pigment maculaire
- plusieurs tests optiques et réduit l'évolution de DMLA débutante

Ma L et al, Effect of lutein and zeaxanthin on macular pigment and visual function in patients with early age-related macular degeneration, *Ophthalmology*, 2012 ; 119 (11) : 2290-7

La lutéine remplace avantageusement le bêta-carotène dans le ralentissement de la DMLA

4203 participants, âgés de 50 à 85 ans porteurs de DMLA débutante ou d'une DMLA n'affectant qu'un œil montre que l'utilisation de lutéine (10mg) et zéaxanthine (2 mg) plutôt que de bêta-carotène améliore de 24% la prévention vers une DMLA évoluée.

Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group et al, Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3, *JAMA Ophthalmol*, 2014 ; 132 (2) : 142-9

Vitamine D

1) *Apports alimentaires*

Apports alimentaires en vitamine D et risque de fracture du col du fémur

Dans une étude prospective sur 72 337 femmes ménopausées,

- la consommation de produits laitiers n'est pas associée avec la prévention des fractures du col du fémur
- ni les apports en calcium
- un apport de 600 UI/j de vitamine D réduit de 37% le risque

Feskanich D, Willett WC et al, Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women, *Am J Clin Nutr*, 2003 ; 77 (2) : 504–511

2) *Statut*

Statut en vitamine D et risque de sclérose en plaques

Une méta-analyse comprenant 11 études montre une forte corrélation entre taux plasmatique abaissé de vitamine D et sclérose en plaques.

Duan S et al, Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis : a systematic review and meta-analysis, *Neurosci Lett*, 2014 ; 570 :1 08-13

Un statut élevé en vitamine D réduit le risque de cancer colorectal

Chez les femmes de plus de 60 ans, le quintile qui a le taux plasmatique de vitamine D le plus élevé subit 47% de cancers colorectaux en moins.

Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004 ; 13 (9) : 1502–1508

Statut en vitamine D et mortalité

Une méta-analyse comprenant 26 018 hommes et femmes âgés de 50 à 79 ans met en évidence que le quintile qui présente le statut le plus bas en vitamine D subit une mortalité de toutes causes confondues 57% plus élevée.

Pour ceux qui avaient déjà eu un cancer la mortalité par cancer est augmentée de 70%.

Ben Schöttker et al, Vitamin D and mortality : meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States, *BMJ*, 2014 ; 348

Statut en vitamine D et risque d'infarctus

Chez 18,225 hommes de la cohorte *Health Professionals Follow-up Study* de 40 à 75 ans,

- ceux qui ont une vitamine D plasmatique inférieure à 15 ng/ml comparé à ceux qui l'ont à 30 ou au-dessus présentent un risque d'infarctus augmenté de 142%
- ceux qui ont des taux considérés jusqu'à présent comme normaux entre 22,6 et 29,9 ng/ml ont un risque augmenté de 60%

Giovannucci E et al, 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men : a prospective study, *Arch Intern Med*, 2008 ; 168 (11) : 1174-80

3) *Supplémentation*

Supplémentation en vitamine D et risque de fracture du col du fémur

Une méta-analyse met en avant que seulement à partir de 700 UI une supplémentation en vitamine D

- réduit le risque de fracture du col de 26%
- et des autres fractures non vertébrales de 23%.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC et al, Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials, *JAMA*, 2005 ; 293 (18) : 2257-2264

Supplémentation en vitamine D et réduction de la fréquence des infections respiratoires

Une méta-analyse de 5 études de vitamine D contre placebo chez adultes et enfants montre une réduction moyenne du risque d'infections respiratoires de 42%.

Charan J et al, Vitamin D for prevention of respiratory tract infections : A systematic review and meta-analysis, *J Pharmacol Pharmacother*, 2012 ; 3 (4) : 300-3

Supplémentation en vitamine D, allergies et pathologies auto-immunes

La vitamine D

- module la présentation des antigènes
- réduit la transformation des lymphocytes Th0 en Th1
- réduit la sécrétion de cytokines.
-

Une synthèse des études montre

- une réduction de la fréquence et de l'évolutivité de l'asthme et des autres pathologies allergiques
- une réduction de la fréquence et de l'évolutivité des pathologies auto-immunes et inflammatoires : diabète, maladie de Crohn, sclérose an plaques, polyarthrite rhumatoïde....)
-

Székely JI et al, Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases : a short review, *Expert Rev Respir Med*, 2012 ; 6 (6) : 683-704

Supplémentation en vitamine D et asthme

Méta-analyse des études de supplémentation en vitamine D.

Celle ci, entre 500 et 2000 UI/j, réduit en moyenne de 59% le risque d'exacerbation.

Pojsupap S et al, Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma : a systematic review and meta-analysis, *J Asthma*, 2014 :1-29

Récepteurs à la vitamine D dans de nombreux cancers

Au fur et à mesure des années de nombreuses équipes de chercheurs dont le pionnier a été Colston à Londres dans le cancer du sein, ont découvert que nombre de tumeurs cancéreuses contiennent des récepteurs à la vitamine D, en particulier :

- cancers du sein
- cancers du colon
- cancers du poumon
- cancers osseux
- mélanomes

La stimulation de ces récepteurs par la vitamine D entraîne des effets redifférenciants.

Blutt SE, Weigel NL, Vitamin D and prostate cancer, *Proc Soc Exp Biol Med*, 1999 ; 221 (2) : 89-98

Supplémentation en vitamine D et cancer du sein

Une méta-analyse de *l'Ecole de Santé Publique de Harvard* arrive à la conclusion que la prise de 2000 UI de vitamine D/j permet la réduction de moitié de la fréquence des cancers du sein.

Garland CF et al, Vitamin D and prevention of breast cancer : pooled analysis, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007 ; 103 (3–5) : 708–711

Vitamine K

1) *Apports alimentaires*

Apports alimentaires en vitamine K et risque de cancer de la prostate

Chez 11 319 hommes de cohorte Heidelberg d'EPIC, au bout de 8,6 ans 268 cas de cancer de la prostate sont diagnostiqués.

Dans le quartile des hommes ayant les apports les plus élevés en menaquinone (vitamine K2 animale), pas en phylloquinone (vitamine K1 végétale)

- le risque de cancer de la prostate est réduit de 35% (non significatif)
- le risque de cancer de la prostate avancé est réduit de 63% (significatif).

Nimptsch K et al, Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg), *Am. J. Clin. Nutr*, 2008, 87 (4): 985–92

Des apports supérieurs en vitamine K réduisent les risques de cancer et la mortalité

On évalue les apports en vitamine K de 7216 participants de l'Etude *PREDIMED* (Prevención con Dieta Mediterránea) qui sont suivis pendant 4,8 ans.

Ceux qui ont des apports plus élevés en phylloquinone (vitamine K1) bénéficient d'une réduction des risques de cancer de 46% au départ

S'ils augmentent par la suite leurs apports, la réduction

- des cancers est de 36% pour la vitamine K1, de 49% pour la vitamine K2
- de la mortalité cardiovasculaire de 48% pour la vitamine K1, de 24% (non significatif) pour la vitamine K2
- de mortalité de toutes causes de 43% pour la vitamine K1, de 45% pour la vitamine K2

Martí Juanola-Falgarona et al, Dietary Intake of Vitamin K Is Inversely Associated with Mortality Risk, *J Nutr*, 2014, May 1, 113, 187740

2) *Statut*

Un statut élevé en vitamine K2 réduit les risques de calcifications vasculaires et des tissus mous

La calcification des artères coronaires (CAC) est un facteur prédictif de risque d'infarctus et de mortalité, elle est réduite par des apports plus élevés en vitamine K2 mais pas K1.

Shea MK et al, Vitamin K status and vascular calcification : evidence from observational and clinical studies, *Adv Nutr*, 2012 ; 3 (2) : 158-65

3) *Supplémentation*

Supplémentation en vitamine K1 et calcification des coronaires

Chez 388 hommes sains et femmes ménopausées saines, un groupe reçoit un complexe multivitaminique sans vitamine K, l'autre le même complexe associé à de la vitamine K1.

Dans le groupe recevant de la vitamine K1, on observe une réduction significative de la progression de la calcification des artères coronaires (CAC).

Shea MK et al, Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women, *Am J Clin Nutr*, 2009 ; 89 (6) : 1799-807

Supplémentation en vitamine K2 et risques de fractures

La forme ménaquinone 4 (MK 4), la forme la plus commune de vitamine K2 (animale) a montré dans de nombreuses études une capacité de réduire les risques de fracture dans les situations d'ostéopénie suivantes :

- ostéoporose post-ménopause
- causées par les corticoïdes
- dans l'anorexie mentale¹
- la cirrhose du foie
- post AVC
- dans la maladie d'Alzheimer
- dans la maladie de Parkinson...

Cockayne, S et al, Vitamin K and the Prevention of Fractures :

Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Archives of Internal Medicine*, 2006, 166 (12): 1256–1261

Sasaki, N et al, Vitamin K₂ inhibits glucocorticoid-induced bone loss partly by preventing the reduction of osteoprotegerin (OPG), *Journal of bone and mineral metabolism*, 2005, 23 (1) : 41–47

Yonemura K et al, Protective effect of vitamins K₂ and D₃ on prednisolone-induced loss of bone mineral density in the lumbar spine, *American Journal of Kidney Diseases : the Official Journal of the National Kidney Foundation*, 2004, 43 (1) : 53–60

Iketani T et al, Effect of menatetrenone (vitamin K₂) treatment on bone loss in patients with anorexia nervosa, *Psychiatry Research*, 2003, 117 (3) : 259–269

Shiomi S et al, Vitamin K₂ (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver, *The American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97 (4) : 978–981

Iwamoto, J et al, Effect of combined administration of vitamin D₃ and vitamin K₂ on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis, *Journal of Orthopaedic Science*, 2000, 5 (6): 546–551

Purwosunu, Y et al, Vitamin K₂ treatment for postmenopausal osteoporosis in Indonesia, *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 2006, 32 (2): 230–234

Shiraki M et al, K₂ (Menatetrenone) Effectively Prevents Fractures and Sustains Lumbar Bone Mineral Density in Osteoporosis, *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, 15 (3):

515–522

Ushiroyama T et al, Effect of continuous combined therapy with vitamin K₂ and vitamin D₃ on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women, *Maturitas*, 2002, 41 (3): 211–221

Sato Y et al, Menatetrenone ameliorates osteopenia in disuse-affected limbs of vitamin D- and K-deficient stroke patients, *Bone*, 1998, 23 (3): 291–296.

Sato Y et al, Menatetrenone and vitamin D₂ with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimer's disease, *Bone*, 2005, 36 (1) : 61–68

Sato Y et al, Amelioration of osteoporosis by menatetrenone in elderly female Parkinson's disease patients with vitamin D deficiency, *Bone*, 2002, 31 (1) : 114–118

Supplémentation en vitamine K2 et risque de cancer du foie

40 femmes japonaises atteintes d'hépatite chronique et à risque de cancer du foie reçoivent soit un placebo soit 45 mg de vitamine K₂/j.

La réduction du risque par la vitamine K est de 87%.

Habu D et al, Role of vitamin K₂ in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver, *JAMA*. 2004 ; 292 (3) : 358-61

Dans une autre étude sur 60 patients ayant déjà fait un cancer du foie traité par radiothérapie, dans une supplémentation à visée de prévention de récurrence, pourcentage de patients sans récurrence

- à 12 mois : 92,3% dans le groupe vitamine K,
- 71,7% dans le groupe placebo
- à 24 mois : 48,6% contre 35,9%
- à 36 mois : 38,8% contre 9,9%

Kakizaki S et al, Preventive effects of vitamin K on recurrent disease in patients with hepatocellular carcinoma arising from hepatitis C viral infection, *J Gastroenterol Hepatol*, 2007 ; 22 (4) : 518-22

Supplémentation en vitamine K2 augmente la sensibilité à l'insuline

30 mg/j de vitamine K₂ contre placebo dans un groupe de jeunes hommes sains améliore la sensibilité à l'insuline.

Hyung Jin Choi et al, Vitamin K₂ Supplementation Improves Insulin Sensitivity via Osteocalcin Metabolism : A Placebo-Controlled Trial, *Diabetes Care*, 2011, 34, 9, e147

Minéraux :

Potassium/sodium/chlore

Sel et hypertension

La plus vaste étude menée sur le sujet, *INTERSALT*, sur 52 populations dans 32 pays montre que chaque augmentation de la natriurie des 24 heures de 100 mmol est associée à une augmentation

- de la tension artérielle diastolique de 2 à 4 mm Hg
- de la tension systolique de 5 à 7 mm Hg

Elliott P et al, Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group, *BMJ*, 1996 ; 312 (7041) : 1249-53

Apports en sodium et AVC

Chez 2657 participants de l'étude *Northern Manhattan Study* l'apport sodé moyen est de 3031±1470 mg/j.

Une consommation égale ou supérieure à 4 g/j est associée à une augmentation du risque d'AVC de 159% comparé à ceux qui consomment 1,5g ou moins.

Pour chaque augmentation de 500 mg de sodium/j le risque augmente de 17%.

Hannah Gardener et al, Dietary sodium and risk of stroke in the Northern Manhattan Study, *Stroke*, 2012 ; 43 (5) : 1200–1205

Apports alimentaires en sodium et mortalité cardiovasculaire

Les chercheurs évaluent, suite à une étude financée par la Fondation Bill et Melinda Gates, à 1,65 millions de décès cardiovasculaires par an dans le monde la conséquence d'une consommation de sel supérieure à 2 g/j (61.9% d'hommes, 38.1% de femmes).

Ceci représente un décès cardiovasculaire sur 10.

40,4% de ces décès touchent des personnes de moins de 70 ans.

Mozaffarian D et al, Global sodium consumption and death from cardiovascular causes, *N Engl J Med*, 2014 ; 371 (7) : 624-34

Apports alimentaires en sodium et potassium et risques cardiovasculaires et rénaux

Une méta-analyse réalisée par la *Mayo Foundation for Medical Education and Research*, sur 52 études impliquant réduction de sodium et augmentation des apports en potassium met en évidence qu'une augmentation des apports sodés non seulement

- augmente la tension artérielle
- mais entraîne une dysfonction endothéliale
- altère le myocarde et sa fonction
- est cause d'albuminurie
- d'insuffisance rénale
- de morbiidité et de mortalité cardiovasculaire

Aaron KJ et al, Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease : a review of the evidence, *Mayo Clin Proc*, 2013 ; 88 (9) : 987-95

Restriction sodée chez des pré-hypertendus

Une méta-analyse des études dans 19 cliniques de restriction en sodium de 18 à 48 mois chez des pré-hypertendus de 30 à 54 ans montre une réduction moyenne des événements cardiovasculaires de 30% avec l'intervention.

Nancy R Cook et al, Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP), *BMJ*, 2007; 334(7599): 885

Apports en chlorure de sodium et risque de cancer de l'estomac et du sein

Une natrurie des 24h plus élevée est associée à

- un risque de cancer de l'estomac presque triplé (1,6% au lieu de 0,6%)
- un risque de cancer du sein plus que doublé (1,9% au lieu de 0,8%)

Park JH et al, Estimated amount of 24-hour urine sodium excretion is positively correlated with stomach and breast cancer prevalence in Korea, *J Korean Med Sci*, 2014 ; 29 Suppl 2 : S131-8

Selon des études japonaises, l'ion chlore est un co-carcinogène du cancer de l'estomac.

Calcium/phosphore

1) *Apports alimentaires*

Apports en calcium et densité minérale osseuse

Selon une méta-analyse faite sur 17 études, un apport élevé en calcium n'a des effets positifs sur la solidité de l'os qu'associé à de l'activité physique.

Specker BL et al, Evidence for an interaction between calcium intake and physical activity on changes in bone mineral density, *J Bone Miner Res*, 1996 ; 11 (10) : 1539-44

Apports en calcium et risque de cancer colorectal

Des apports en calcium supérieurs à partir de produits laitiers est associé à une légère réduction du risque de cancer colorectal (entre 6 et 15%), mais les produits laitiers augmentant les risques de cancer de la prostate et ayant d'autres inconvénients, il est préférable d'augmenter ses sources de calcium non laitières.

Des apports supérieurs en calcium incluant les compléments alimentaires aboutissent à une réduction plus significative du risque de 22% qui concernent toutes les situations, alors que la consommation de lait n'est associée qu'à une protection contre les cancers distaux du colon et du rectum.

Cho E et al, Dairy foods, calcium, and colorectal cancer : a pooled analysis of 10 cohort studies, *J Natl Cancer Inst*, 2004 ; 96 (13) :1015–1022

Apports en calcium et hypertension chez la femme enceinte

Un apport supérieur en calcium alimentaire réduit le risque d'hypertension gravidique de 24% en moyenne (méta-analyse).

Schoenaker D et al, The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia : a systematic review and meta-analysis of observational studies, *BMC Med*, 2014 ; 12 (1) : 157

Apports en calcium et mortalité par infarctus

Chez 34,486 femmes de 55 à 69 ans, en Iowa, des apports calciques élevés non laitiers ou sous forme de suppléments sont associés à une réduction moyenne de la mortalité par infarctus de 34 à 37%.

La consommation de produits laitiers n'est pas associée à une protection.

Bostick RM et al, Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women, *Am J Epidemiol*, 1999 ; 149 (2) : 151-61

Apports en calcium et mortalité cardiovasculaire

Une méta-analyse comportant 12 cohortes, comprenant 757 304 participants montre une relation en U entre la quantité de calcium consommée et le risque cardiovasculaire qui augmente à la fois pour des apports inférieurs et supérieurs à 800 mg/j.

L'apport optimal se situerait donc autour de 800 mg, mais il est modulé par de nombreux autres facteurs, dont les statuts en magnésium, en vitamines D et K.

Wang X et al, Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes : a meta-analysis of prospective cohort studies, *BMC Med*, 2014 ; 12 (1) : 158

Risques associés à des apports excessifs en phosphore

Une revue des études montre que les excès de phosphates (produits laitiers, additifs des sodas et de l'ensemble des produits agro-alimentaires industriels...)

- perturbent les métabolisme du calcium, de magnésium (inhibition de l'absorption) et de la vitamine D
- stimulent la PTH
- déminéralisent l'os
- augmentent les risques de calcifications vasculaires
- augmentent les risques cardiovasculaires
- endommagent le rein
- perturbent la sécrétion du facteur de croissance 23 des fibroblastes.

Calvo MS et al, Public health impact of dietary phosphorus excess on bone and cardiovascular health in the general population, *Am J Clin Nutr*, 2013 ; 98 (1) : 6-15

Apport élevé en phosphore et mortalité

Un apport journalier en phosphore supérieur à 1,4 g est associé à une augmentation de la mortalité de toutes causes confondues de 123%.

Chang AR et al, High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: results from NHANES III, *Am J Clin Nutr*, 2014 ; 99 (2) : 320-7

2) Statut

Statut en phosphore et mortalité

Un phosphore sérique élevé après 12 heures de jeûne est associé à une mortalité de toutes causes augmentée de 74%.

Chang AR et al, Serum Phosphorus and Mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) : Effect Modification by Fasting, *Am J Kidney Dis*, 2014 ; 64 (4) : 567-73

3) Supplémentation

Supplémentation en calcium et hypertension gravidique

Une méta-analyse met en avant qu'une supplémentation en calcium entre 1,5 et 2 g/j pendant la grossesse

- réduit de 62% le risque d'hypertension seule
- de 76% si associée avec des antioxydants

De plus une supplémentation en calcium + antioxydants commencée dès la 8 à 12^{ème} semaine

réduit de 94% le risque de fausses couches.

Hofmeyr GJ et al, Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary, *BJOG*, 2014 ; 121 (8) : 951-7

Supplémentation en calcium et augmentation de la mortalité cardiovasculaire

Une méta-analyse révèle que la prise de compléments en calcium est associée à une augmentation

- de 27 à 31% du risque d'infarctus
- de 13 à 20% du risque d'accident vasculaire cérébral.

Les auteurs conseillent de cesser de recommander les compléments même s'ils contribuent à la prévention de l'ostéoporose étant donné les risques cardiovasculaires et de se reporter sur les apports alimentaires.

Note : Le magnésium, la vitamine K et l'activité physique réduisent les risques de calcifications non osseuses et améliorent l'accrétion du calcium sur le tissu osseux. La prise de compléments en calcium sans activité physique, magnésium et vitamine K devrait être en effet déconseillée.

Reid IR et al, Cardiovascular effects of calcium supplementation, *Osteoporos Int*, 2011; 22 (6) : 1649-58

Supplémentation en calcium et syndrome prémenstruel

Dans une étude en double aveugle chez des jeunes femmes de Taïwan souffrant de syndrome prémenstruel la prise deux fois par jour de 500 mg de calcium (carbonate) est associée à une réduction de

- la fatigabilité
- les modifications de l'appétit
- la dépression.

Ghanbari Z et al, Effects of calcium supplement therapy in women with premenstrual syndrome, *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2009 ; 48 (2) : 124-9

Magnésium

1) Apports alimentaires

Apports magnésiens, inflammation systémique et syndrome métabolique

Dans la Women's Health Study sur 11 686 femmes âgées de 45 ans ou plus, celles qui appartiennent au quintile ayant les meilleurs apports alimentaires en magnésium (422 mg/j) présentent une fréquence réduite

- de CRP élevée (12%)
- de syndrome métabolique (27%)

par rapport au quintile inférieur.

La CRP diminue de manière inversement proportionnelle à l'apport en magnésium.

Song Y et al, Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women, *Diabetes Care*, 2005 ; 28 (6) : 1438-44

Apports magnésiens et risque de diabète

Une étude prospective suit 9702 hommes et 15 365 femmes âgés de 35 à 65 ans. Au bout de 11 ans on a diagnostiqué 844 cas de diabète de type 2.

Des apports élevés en céréales complètes et en magnésium réduisent le risque

- de 44% pour les céréales complètes
- et de 23% pour le magnésium.

Schulze MB et al, Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes : a prospective study and meta-analysis, *Arch Intern Med*, 2007 ; 167 (9) : 956-65

Effets cardioprotecteurs du magnésium

Une revue des études montrent que l'impact du magnésium dans la prévention cardiovasculaire est multifactoriel :

- spasmolytique et vasodilatateur (effet bêta-bloquant)
- coenzyme de la pompe à sodium (anti hypertenseur, anti-rétention d'eau)
- inhibiteur calcique (anti spastique, protecteur contre les calcifications vasculaires, contre l'intoxication des cellules par le calcium)
- anti-arythmique
- protecteur de la fonction endothéliale
- anti-ischémique
- anti-inflammatoire
- modulateur de l'entrée du fer dans les cellules...

Kolte D et al, Role of magnesium in cardiovascular diseases, *Cardiol Rev*, 2014 ; 22 (4) : 182-92

Apports magnésiens et risque d'infarctus

Une méta-analyse comprenant 16 études et 313,041 individus dont 11,995 atteints de maladies cardiovasculaires, dont 7534 infarctus et 2686 décès par infarctus met en évidence que des apports magnésiens élevés sont associés à une réduction de

- 22% du risque d'infarctus
- 27% du décès par infarctus à partir d'un apport de 250 mg/j

Del Gobbo LC_ et al, Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease : a systematic review and meta-analysis of prospective studies, *Am J Clin Nutr*, 2013 ; 98 (1) : 160-73

Apports magnésiens et hypertension

Dans la cohorte de 30,681 hommes professionnels de santé, de 40 à 75 ans, suivis pendant 4 ans, 1248 d'entre eux sont diagnostiqués avec une hypertension.

Des apports supérieurs en fibres et en magnésium sont associés avec une réduction significative du risque.

Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL et al, A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men, *Circulation*, 1992 ; 86 (5) : 1475-84

Apports et statut magnésiens et risques cardiovasculaires

Une méta-analyse comprenant 532,979 participants provenant de 19 études (11 sur les apports, 6 sur le statut, 2 sur les deux) arrive à la conclusion que

- des apports plus élevés en magnésium réduisent de 15% la fréquence de l'ensemble des accidents cardiovasculaires
- un meilleur statut magnésien les réduisent de 23%.

La protection la plus significative apparaît à partir d'apports de 400 mg/j.

Qu X et al, Magnesium and the risk of cardiovascular events : a meta-analysis of prospective cohort studies, *PLoS One*, 2013 ; 8 (3) : e57720

Apports magnésiens et mortalité

Dans l'étude *PREDIMED* incluant 7216 hommes et femmes âgés de 55 à 80 ans suivent soit une alimentation « normale », soit une alimentation méditerranéenne.

Au bout de 4,8 ans on enregistre 323 décès dont 81 cardiovasculaires et 130 pour causes de cancers ainsi que 277 événements cardiovasculaires.

Le groupe qui avait les apports magnésiens les plus élevés a connu un risque de décès de toutes causes réduit de 34%

Guasch-Ferré M et al, Dietary magnesium intake is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk, *J Nutr.* 2014 ; 144 (1) : 55-60

Apports magnésiens et risques de fracture du col du fémur

Une étude sur la concentration en magnésium et en calcium de l'eau apportée par 556 réseaux d'eau à 64% de la population norvégienne la met en rapport avec le risque de fracture du col diagnostiquée chez 5472 hommes et 13 604 femmes âgés de 50 à 85 ans.

Cette étude ne montre pas de corrélation significative avec la richesse de l'eau en calcium, mais en montre une avec la richesse en magnésium.

Une concentration plus élevée en magnésium réduit le risque de

- 20% chez les hommes
- 10% chez les femmes.

Les citadins par rapport aux ruraux ont un risque globalement supérieur de 23 à 24% mais les différences apportées par le magnésium restent significatives dans les deux populations.

Dahl C et al, Nationwide data on municipal drinking water and hip fracture: could calcium and magnesium be protective ? A NOREPOS study, *Bone.* ,2013 ; 57 (1) : 84-91

2) Statut

Statut en magnésium, hypertension et risque d'AVC

Dans l'étude ARIC comprenant 7731 participants (4190 femmes et 3541 hommes), le risque d'hypertension décroît avec les quartiles de magnésium sérique ascendants

- chez l'homme : 1.0, 0.87, 0.87, et 0.82
- chez la femme : 1.0, 0.79, 0.85, et 0.70

Peacock JM et al, Relationship of serum and dietary magnesium to incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *Ann Epidemiol*, 1999 ; 9 (3) : 159-65

Dans la même cohorte 577 accidents vasculaires cérébraux apparaissent après 15 années de suivi.

Le risque est aussi inversement réduit lorsque le statut magnésien est meilleur.

Ohira T et al, Serum and dietary magnesium and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, *Am J Epidemiol*, 2009; 169 (12) : 1437-44

3) *Supplémentation*

Supplémentation en magnésium et effort

Des joueurs de volley ball ont reçu soit 500 mg de maltodextrine soit 350 mg de magnésium pendant un mois avec pour résultats dans le groupe supplémenté

- une réduction de l'acide lactique
- une amélioration significative des sauts et mouvements de bras

alors que les statuts magnésiens avant la supplémentation semblaient normaux.

Setaro L et al, Magnesium status and the physical performance of volleyball players: effects of magnesium supplementation, *J Sports Sci*, 2014 ; 32 (5) : 438-45

Supplémentation magnésienne et dépression

Plusieurs études objectivent une efficacité de la supplémentation en magnésium dans la dépression.

Derom ML et al, Magnesium and depression: a systematic review, *Nutr Neurosci*. 2013 ; 16 (5) : 191-206

Barragán-Rodríguez L et al, Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial, *Magnes Res*, 2008 ; 21 (4) : 218-23

Une supplémentation en magnésium réduit la fréquence des migraines

81 patients âgés de 18 à 65 ans reçoivent soit un placebo, soit 600 mg de magnésium par jour pendant 12 semaines.

Réduction de la fréquence des migraines :

- 15,8% dans le groupe placebo
- 41,6% dans le groupe magnésium.

Par ailleurs la durée et l'intensité des épisodes migraineux ont été réduits.

Peikert A et al, Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study, *Cephalalgia* 1996 ; 16 (4) : 257-263

Mauskop A, Altura BM, Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines, *Clin Neurosci*, 1998 ; 5 (1) : 24-27

Supplémentation en magnésium et prévention des arythmies

Une supplémentation magnésienne chez 21 insuffisants cardiaques réduit de

- 23% les arythmies ventriculaires
- 24% les tachycardies ventriculaires
- 52% les couplets.

Bashir Y et al, Effect of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease, *Am J Cardiol*, 1993 ; 72 (15) : 1156–1162

Supplémentation en magnésium et douleur

Une étude chez 80 patients atteints de lombalgies chroniques associé à des lésions neurologiques.

Dans le groupe magnésium le score de la douleur est passé en 6 mois de 7,5 à 4,7.

Cet effet antalgique est associé à une amélioration significative de la mobilité.

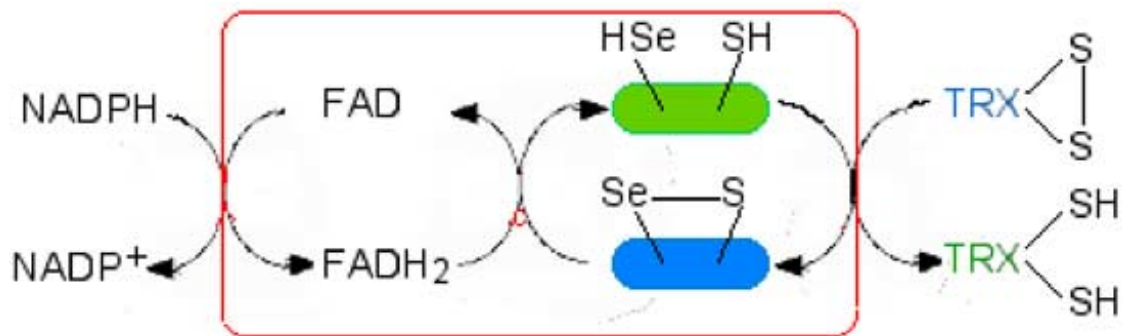
Yousef AA et al, A double-blinded randomised controlled study of the value of sequential intravenous and oral magnésium therapy in patients with chronic low back pain with a neuropathic component, *Anaesthesia*, 2013 ; 68 (3) : 260-6

Sélénium

1) Apports alimentaires

Les différentes fonctions du sélénium

- coenzyme des 4 glutathion peroxydases :
 - GPX1 qui détoxifie H₂O₂
 - GPX2, gastro-intestinale
 - GPX3, plasmatique
 - GPX4, qui répare les phospholipides membranaires (« enzyme d'Ursini »)
- coenzyme de la thioredoxine réductase, une enzyme antioxydante qui recycle la thioredoxine (avec le concours de la NADH)



- coenzyme de la iodothyronine deiodinase, qui permet d'activer la T4 en T3
- intégrée dans une sélénoprotéine de la capsule spermatique où elle protège le flagelle
- intégrée dans la sélénoprotéine W nécessaire au métabolisme musculaire
- intégrée dans la sélénoprotéine dont chacune transporte et distribue 10 atomes de sélénium dans les tissus
- présente dans plusieurs dizaines d'autres protéines dont les fonctions sont encore peu connues
- le sélénium est essentiel aux fonctions de
 - détoxification (chélateur de métaux lourds)
 - défenses antioxydantes
 - défenses anti-inflammatoires
 - défenses immunitaires
 - prévention des pathologies dégénératives, en particulier inflammatoires, cardiovasculaires, cancers et neurodégénératives

Selon les auteurs le déficit retrouvé dans toutes les populations européennes s'aggrave et c'est un sujet de préoccupation pour la santé publique.

Brown KM et al, Selenium, selenoproteins and human health: a review, *Public Health Nutr*, 2001 ; 4(2B) : 593-9

Apports en sélénium,risques de cancers, mortalité par cancers

Une méta-analyse des études d'observation montre avec des apports plus élevés en sélénium une réduction de :

- la fréquence des cancers, en particulier de la prostate, de l'estomac, de la vessie (en moyenne 34% chez les hommes, 10% chez les femmes)
- de la mortalité par cancers de 40%

Vinceti M et al, Selenium for preventing cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 : CD00519510

2) Statut

Statut en sélénium et la fertilité masculine et féminine

Revue des études qui mettent en rapport le déficit en sélénium avec

- infertilité masculine avec altération de la qualité et de la mobilité des spermatozoïdes
- fausses couches
- complications de la grossesse
- un taux bas de sélénium est prédictif de petit poids de naissance
- dommages neurologiques chez le nouveau né
- déficits immunitaires du bébé

Pieczynska J et al, The role of selenium in human conception and pregnancy, *J Trace Elem Med Biol*, 2014 Jul 19

La baisse du statut en sélénium et le déclin cognitif

Le suivi d'une cohorte de 1389 sujets âgés de 60 à 71 ans pendant 9 ans par une équipe de l'Université de Montpellier montre un parallélisme entre la baisse du statut en sélénium et le déclin cognitif.

Akbaraly TN, Hininger-Favier I, Carrière I, Arnaud J, Gourlet V, Roussel AM et al, Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly, *Epidemiology*. 2007 ; 18 (1) : 52-8

Berr C et al, Selenium and cognitive impairment : a brief-review based on results from the EVA study, *Biofactors*, 2012 ; 38 (2) :139-44

Une étude brésilienne confirme que le statut (sélénium érythrocytaire) est abaissé à la fois chez les personnes en déclin cognitif et touchées par une maladie d'Alzheimer en comparaison avec les contrôles.

Rita Cardoso B et al, Selenium status in elderly : Relation to cognitive decline, *J Trace Elem Med Biol*, 2014 Aug 28

Supplémentation en sélénium, épilepsie et pathologies neurogénéralives

Le déficit en sélénium augmente le risque de crises d'épilepsie, la supplémentation les réduit.

Les déficits en sélénium sont un facteur de pathologies neurodégénéralives.

Pillai R et al, Selenium and selenoprotein function in brain disorders, *IUBMB Life.*,2014 ; 66 (4) : 229-39

3) *Supplémentation*

Supplémentation en sélénium, infections chroniques et pathologies inflammatoires

La prise de sélénium

- contribue à réduire la CRP
- améliore les paramètres inflammatoires dans les pathologies auto-immunes
- réduit la mortalité des patients HIV

Duntas LH et al, Selenium and inflammation : underlying anti-inflammatory mechanisms, *Horm Metab Res*, 2009 ; 41 (6) : 443-7

Supplémentation en sélénium, pathologies inflammatoires, brûlures, traumatismes, septicémies

Revue des études randomisées :

2 études chez des patients ayant un syndrome inflammatoire (SIRS) ou une septicémie montrent que le sélénium réduit

- les insuffisances rénales, cardiaques, respiratoires
- la mortalité dans l'une d'elles

Dans deux autres études le sélénium associé à d'autres minéraux et des antioxydants chez des patients sévèrement brûlés ou traumatisés, réduit les risques d'infections secondaires et de septicémies.

Gärtner R et al, The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma, *Biofactors*, 2001 ; 14 (1-4) : 199-204

Supplémentation en sélénium et CoQ10 et mortalité cardiovasculaire

443 suédois de 70 à 88 ans reçoivent soit un placebo soit une association de sélénium avec du coenzyme Q10 pendant 5,2 ans.

Dans le groupe supplémentation on observe

- une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire : 5,9% contre 12,6% dans le groupe placebo

- une amélioration de la fonction cardiaque à l'échocardiographie
- l'abaissement du marqueur NT-proBNP (214 ng/l contre 302)

Sur ce facteur :

Les dosages sanguins de BPN (brain natriuretic peptide) et de NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) sont devenus des outils précieux de diagnostic de l'insuffisance cardiaque.

Ils ont une valeur pronostique pour la mortalité et les événements cardiovasculaires majeurs, non seulement des patients en insuffisance cardiaque ou coronariens, mais aussi de la population générale et pourraient ainsi en améliorer la prise en charge.

Le dosage de ces peptides natriurétiques a été proposé aussi pour le dépistage systématique des dysfonctions ventriculaires gauche chez les patients à risque, comme le sont les personnes âgées.

De multiples facteurs influencent toutefois le niveau circulant de ces peptides diurétiques, facteurs dont la prévalence augmente avec l'âge, tels que l'insuffisance rénale ou l'anémie et qui peuvent de ce fait diminuer la fiabilité du test. C'est la raison pour laquelle quatre vingt nonagénaires bien-portants ont été enrôlés dans une étude transversale réalisée par une équipe belge, dans le but d'évaluer la fiabilité du test pour cette catégorie de patients.

Les résultats indiquent qu'une augmentation du taux de NT-proBNP chez ces patients n'est pas seulement un témoin de l'augmentation de la pression cardiaque, mais est en corrélation avec plusieurs autres anomalies échocardiographiques : anomalies dimensionnelles et fonctionnelles ventriculaires gauche, hypertrophie de l'oreillette gauche et pathologies valvulaires. Le taux de NT-proBNP est d'autant plus élevé que les anomalies sont plus nombreuses.

Le seuil de 269,5 pg/ml permet de suspecter une dilatation du ventricule gauche, une hypertrophie ou une dysfonction systolique avec une sensibilité de 84 %, une spécificité de 48 %, une valeur prédictive positive de 59 % et une valeur prédictive négative de 77 %. Si l'on abaisse le seuil à 130 pg/ml, la valeur prédictive négative augmente et atteint alors les 100 %.

Alehagen U et al, Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation : a 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens, *Int J Cardiol*, 2013 ; 167 (5) : 1860-6

Supplémentation en sélénium et mortalité en soins intensifs

Une méta-analyse de 9 études comprenant 792 patients réduit de 27% en moyenne la mortalité globale.

Alhazzani W et al, The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Crit Care Med*, 2013 ; 41 (6) : 1555-64

Zinc

1) Apports alimentaires

Apports en zinc et croissance chez l'enfant

Un manque d'apport en zinc est un facteur majeur de retard de croissance chez l'enfant

Hambidge M, Krebs N. Zinc and growth. In: Roussel AM, ed. Trace elements in man and animals 10 : Proceedings of the tenth international symposium on trace elements in man and animals, New York : Plenum Press; 2000:977–980

Le zinc est un élément fondamental de la neuroprotection

Il est nécessaire

- à la synaptogénèse
- à la protection des neurones contre le fer et le calcium (en particulier au niveau du récepteur NMDA)
- contre les métaux lourds, en particulier le mercure
- il participe aux défenses antioxydantes et anti-inflammatoires
- il est le coenzyme essentiel avec le nicotinamide de la réparation de l'ADN

Le déficit en zinc

- augmente l'apoptose des neurones
- est associé à des déclinés cognitifs, des difficultés d'apprentissage et des capacités mémorielles
- est un facteur de risque de
 - dépression
 - de maladie neurodégénérative, en particulier d'Alzheimer

Szewczyk B et al, Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders, *Front Aging Neurosci*, 2013 Jul 19 ; 5:33

Apports faibles en zinc facteur de dépression ?

Deux études australiennes : *Australian Longitudinal Study on Women's Health* (femmes âgées de 5 à 61 years) et *Hunter Community Study* (hommes et femmes âgés de 55 à 85 ans) mettent en évidence que des apports élevés en zinc réduisent de 30 à 50% le risque de dépression.

Vashum KP et al, Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression : findings from two Australian cohorts, *J Affect Disord*, 2014 Sep ; 166 : 249-57

Note : étant donné que 100% des adultes ne reçoivent pas par l'alimentation les quantités de zinc recommandées, qu'il est de moins en moins bien absorbé avec l'âge et qu'il est essentiel

- à l'immunité
- aux défenses antioxydantes et anti-inflammatoires

- à la neuroprotection
- à la réparation de l'ADN

il serait judicieux qu'il figure dans les compléments alimentaires des seniors, au même titre que les vitamines B6, B9, B12, D, K, E, le magnésium, le sélénium, les caroténoïdes...

2) Statut

Statut en zinc de la femme enceinte et développement de l'enfant

Le statut de la femme enceinte en zinc impacte

- le déroulement de la grossesse
- le déroulement de l'accouchement
- la croissance in utero
- le développement cérébral
- l'immunité
- l'état de santé du nouveau né
- les fonctions motrices à 6 mois

La supplémentation en zinc a entraîné

- une amélioration du développement moteur
- chez les nourrissons de très faible poids à la naissance
- ainsi qu'une activité plus vigoureuse chez les nourrissons et les enfants qui commencent à marcher

Caulfield LE et al, Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival, *Am J Clin Nutr*, 1998; 68 (2 Suppl) : 499S–508S

3) Supplémentation

Supplémentation en zinc et en antioxydants et fertilité chez l'homme

Méta-analyse de 34 essais cliniques avec 2876 couples enregistre une augmentation

- **de 385% du nombre de grossesses**
- **de 318% le nombre d'enfants nés**

Showell MG et al, Antioxydants for male subfertility, Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19 ; (1) : CD007411

Supplémentation en zinc de la femme enceinte et prématurité

Une méta-analyse sur 17 études randomisées rassemblant 9000 femmes et leurs bébés met en évidence que la supplémentation en zinc pendant la grossesse résulte en une réduction significative du nombre de naissances prématurées de 14%.

Note : les effets du magnésium sont encore plus marqués, il est donc logique de donner les deux.

Mahomed K et al, Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; (2):CD000230

Supplémentation en zinc et croissance chez l'enfant

Dans une étude en double aveugle menée au Canada chez 60 garçons de en retard de croissance de 10 mg de zinc (malheureusement sulfate !) contre placebo pendant un anentraîne un rattrapage de la croissance seulement chez ceux qui étaient déficients au départ.

Gibson RS et al, A growth-limiting, mild zinc-deficiency syndrome in some southern Ontario boys with low height percentiles, *Am J Clin Nutr*, 1989 ; 49 (6) : 1266-73

Supplémentation en zinc d'enfants de pays en voie de développement, croissance, morbidité, mortalité

Méta-analyse de 80 études randomisées comprenant 205 401 enfants de 6 mois à 12 ans trouve avec la supplémentation en zinc

- une petite amélioration de la croissance
- une réduction des infections respiratoires
- une réduction de la mortalité de toutes causes et par diarrhées

Mayo-Wilson E et al, Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years of age, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 May 15;5 : CD009384

Supplémentation en zinc et fréquence des infections chez les enfants

Une méta-analyse de 17 études menées chez des enfants de 3 mois à 5 ans ayant reçu soit une supplémentation en zinc soit un placebo observe que la supplémentation entraîne une réduction de

- des épisodes de diarrhées de 14%
- du nombre de jours avec la diarrhée de 14%
- des diarrhées chroniques de 25%
- des dysenteries sévères de 15%
- d'infections réspiratoires de 8%
- des pneumonies de 20%

Aggarwal R et al, Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses : a meta-analysis, *Pediatrics*, 2007; 119 (6) : 1120–1130

Supplémentation en zinc et défenses immunitaires chez les personnes âgées

Etude chez 118 personnes âgées institutionnalisées à Rome qui reçoivent soit

- un placebo
- 25 mg de zinc (sulfate !)
- 800 mcg de rétinol
- une association zinc/vitamine A.

Seul le groupe zinc voit ses marqueurs immunitaires améliorés, la prise de rétinol est associée à la détérioration de certains marqueurs

Fortes C et al, The effect of zinc and vitamin A supplementation on immune response in an older population, *J Am Geriatr Soc*, 1998 ; 46 (1) :19–26

Revue d'études de supplémentation chez les enfants et les personnes âgées

Salgueiro MJ et al. Zinc status and immune system relationship: a review, *Biol Trace Elem Res*, 2000 ; 76(3) : 193–205

Supplémentation en zinc, croissance et performances scolaires chez les enfants

740 enfants chinois de Shangai, Chongqing et Qingdao âgés de 6 à 9 ans reçoivent

- soit 20 mg de zinc
- soit un complément généraliste sans zinc,
- soit un complément généraliste comprenant du zinc

La croissance et les tests cognitifs ne sont améliorés significativement que dans le groupe ayant reçu le complément généraliste associé au zinc.

Sandstead HH et al, Effects of repletion with zinc and other micronutrients on neuropsychologic performance and growth of Chinese children, *Am J Clin Nutr*, 1998 ; 68 (2 Suppl) : 470S–475S

Supplémentation en zinc et dépression post trauma crânien

Une supplémentation en zinc après trauma crânien réduit

- la dépression
- les difficultés d'apprentissage
- les déficits mémoriels

mais un excès de zinc dans l'hippocampe peut augmenter la mort neuronale en cas de traumatisme.

Morris DR et al, Zinc in traumatic brain injury : from neuroprotection to neurotoxicity, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013 ;16 (6) : 708-11

Fer

1) Apports alimentaires

Des apports élevés en fer sont corrélés à une augmentation de risque de 10 cancers

Une revue d'études met en avant que des apports élevés en fer augmentent les risques de cancers du

- sein
- colon
- l'oesophage
- l'estomac
- rectum
- vessie
- lymphome d'Hodgkin

alors que des apports plus élevés en zinc sont associés à une réduction du risque de 12 cancers :

- tous les précédents
- du larynx
- du nasopharynx
- de la bouche
- de la peau
- de la vulve

Par ailleurs une exposition régulière et modérée au soleil est associée à la réduction de 10 des 15 cancers corrélés à des apports élevés en fer ou en zinc.

Grant WB et al, An ecological study of cancer mortality rates including indices for dietary iron and zinc, *Anticancer Res*, 2008 ; 28 (3B) : 1955-63

Des apports élevés en fer augmentent les risque de cancers du poumon et du colon, au contraire du zinc

34 708 femmes de 55 à 69 ans sont suivies pendant 16 ans.
On détecte 700 cancers du poumon.

Dans les trois sextiles supérieurs d'apport en fer l'incidence du cancer du poumon est augmentée de 32%, 70% et 277%.

Dans les sextiles supérieurs d'apport en zinc l'incidence du cancer du zinc est réduite de 16%, 39% et 89%.

La prise concomitante de vitamine C accentue les effets négatifs du fer.

Lee DH et al, Interaction among heme iron, zinc, and supplemental vitamin C intake on the risk of lung cancer : Iowa Women's Health Study, *Nutr Cancer*, 2005 ; 52 (2) : 130-7

En ce qui concerne le cancer du colon

Pour chaque passage d'un sextile au sextile supérieur d'apport en fer le risque de cancer du colon double.

Pour chaque passage d'un sextile au sextile supérieur d'apport en zinc le risque de cancer du colon est divisé par deux.

La corrélation est accentuée dans les deux dimensions par la consommation concomitante d'alcool.

Lee DH et al, Heme iron, zinc, alcohol consumption, and colon cancer : Iowa Women's Health Study, *J Natl Cancer Inst*, 2004 ; 96 (5) : 403-7

Apports en fer, en zinc, en alcool et mortalité cardiovasculaire

Dans la même cohorte de femmes ménopausées de l'Iowa

Chaque quintile d'apports en fer hémérique croissant est associé à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire de 46 %, 52%, 73% et 147%.

Chaque quintile d'apports en zinc croissant est associé à une diminution de la mortalité cardiovasculaire de 39%, 41%, 53% et 63%.

Lee DH et al, Iron, zinc, and alcohol consumption and mortality from cardiovascular diseases: the Iowa Women's Health Study, *Am J Clin Nutr*, 2005 ; 81 (4) : 787-91

Apports en fer, en zinc, alcool et risque de diabète de type 2

Dans la même cohorte, chez les femmes consommant 15 g d'alcool/jchaque quintile d'apports en fer hémérique croissant est associé à une augmentation du risque de 126%, 222%, 92%, 342%.

Les consommatrices de 30 g d'alcool/j et de compléments contenant du fer ont une augmentation du risque de 203%.

Lee DH et al, Dietary iron intake and Type 2 diabetes incidence in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study, *Diabetologia*, 2004 ; 47 (2) : 185-94

2) Statut

Fréquents déficits en magnésium, fer et vitamine D chez les enfants hyperactifs

Chez 630 enfants qataris hyperactifs contre 630 enfants contrôles on trouve une plus grande prévalence des déficits en

- magnésium,
- fer
- et vitamine D.

Une méta-analyse sur le statut en fer et la supplémentation en fer dans l'hyperactivité conclut que le déficit en fer peut être un facteur aggravant, réduire l'efficacité des psychostimulants, mais que la supplémentation en fer n'améliore que quelques signes.

Cortese S et al, Iron and attention deficit/hyperactivity disorder : What is the empirical evidence so far ? A systematic review of the literature, *Expert Rev Neurother*, 2012 ; 12 (10) : 1227-40

Bener A et al, Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children, *Ann Med Health Sci Res*, 2014 ; 4 (Suppl 3) : S291-7

Le déficit en fer, fatigue, perturbations cognitives chez enfants et femmes en âge de procréer

Le fer est nécessaire à la synthèse des catécholamines.

Des études ont montré que le déficit réduit les capacités d'apprentissage chez les enfants.

Une méta-analyse de 10 études sur le statut et la correction des déficits en fer montrent

- une corrélation entre déficit en fer, fatigue, perturbation cognitive et baisse de l'humeur
- dans 7 sur 10 la correction du déficit obtient une amélioration dans un test cognitif (arithmétique) sur 4 (pas sur Digit Symbol, Digit Span or Block Design)

Greig AJ et al, Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review, *J Nutr Sci*, 2013 ; 2 : e14

Le manque de fer est un facteur de risque d'infections mais l'administration de fer aussi

Les auteurs considèrent comme un dilemme que le manque de fer, en particulier chez les enfants des pays en voie de développement est un facteur de risque d'infection, mais que les pathogènes utilisent le fer comme facteur de croissance et que la prise de fer met ces enfants *en danger d'infections et de décès*.

Jonker FA et al, Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infections, *J Infect*, 2014 Sep 25

Note : la solution consiste à améliorer les sources alimentaires qui apportent à la fois fer sous une forme moins dangereuse et le zinc, encore plus important pour l'immunité, et ceci associé à des protéines complètes.

3) *Supplémentation*

L'administration de fer augmente la mortalité par infections

Une méta-analyse sur 14 078 patients hémodialysés aux USA et ayant reçu du fer par injection met en évidence une augmentation de la mortalité par infections chez les patients ayant reçu

- plus d'1,05 g de fer sur 3 mois (de 69%)
- plus de 2,1 g sur 6 mois (de 59%)

considérée comme non significative ? (mais elle inquiète tout de même les auteurs de l'article qui réclament de nouvelles études)

Miskulin DC et al, Intravenous Iron Exposure and Mortality in Patients on Hemodialysis, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014 Oct 15

Plusieurs autres études ont montré une augmentation des infections chez les patients ayant reçu des injections de fer.

Le fer perturbe l'activité leucocytaire et stimule la multiplication des bactéries.

Les auteurs recommandent une évaluation plus attentive du rapport bénéfices/risques.

Maynor L, Brophy DF, Risk of infection with intravenous iron therapy, *Ann Pharmacother*, 2007 ; 41 (9) : 1476-80

D'autres auteurs attirent l'attention sur les effets toxiques du fer sur

- les leucocytes
- les cellules endothéliales
- et via les cytokines

et des risques associés

- sur l'augmentation des infections
- sur le processus athéromateux

qui selon eux fait que l'administration de fer n'est pas sans danger (« harmless »).

On peut ajouter les effets

- pro-oxydants
- pro-inflammatoires
- stimulants de la croissance des virus, des bactéries, des champignons, des parasites, des cellules cancéreuses...

Le fer peut accélérer pratiquement toute pathologie aigue (infectieuse, allergique, inflammatoire), chronique ou dégénérative (cancers, Alzheimer, Parkinson...)

Sengölge G et al, Intravenous iron therapy : well-tolerated, yet not harmless, *Eur J Clin Invest*, 2005 Dec ; 35 Suppl 3 : 46-51

Note :

Il est donc préférable de corriger chaque fois que possible les manques de fer par l'alimentation, n'utiliser les compléments que lorsque l'on ne peut pas faire autrement (exemple femme végétarienne enceinte anémiée) et en prenant toutes les précautions pour améliorer le rapport bénéfices/risques (sel de bisglycinate, orotate ou glycérophosphate, associé à des polyphénols et du magnésium)

Compléments contenant fer et cuivre associés à une augmentation de la mortalité

Dans l'Iowa Women's Health Study comprenant plus de 38 772 femmes, âgées de 55 à 69 ans.

Celles qui prennent des compléments contenant

- du cuivre voient leur mortalité augmenter de 18%

- du fer voient leur mortalité augmenter de 85% pour une dose de 50 à 200 mg par jour

- et de 100% pour 400 mg par jour

« La supplémentation en fer est associée à une future mortalité augmentée même 19 ans plus tard chez des femmes qui ne présentent aucune pathologie cardiovasculaire, de diabète ou de cancer », écrivent les auteurs.

Mursu J et al, Dietary supplements and mortality rate in older women : the Iowa Women's Health Study, *Arch Intern Med*, 2011 ; 171 (18) : 1625-33

Cuivre

1) *Apports alimentaires*

Le cuivre, neurotoxique, peut être un co facteur de maladie d'Alzheimer

Revue d'études montrant :

- chez l'animal une aggravation de maladie d'Alzheimer avec des doses faibles de cuivre dans l'eau de boisson

- des études épidémiologiques où la consommation de compléments contenant du cuivre associée à une alimentation riche en graisse est associée avec un déclin cognitif marqué.

Selon l'auteur, la prise de compléments contenant du cuivre et la présence de cuivre dans l'eau du robinet dûe aux tuyaux, contribue à l'«épidémie» de maladies d'Alzheimer.

Brewer GJ, Copper toxicity in Alzheimer's disease : cognitive loss from ingestion of inorganic copper, *J Trace Elem Med Biol*, 2012 ; 26 (2-3) : 89-92

2) *Statut*

Un statut élevé en cuivre est corrélé au degré de gravité dans la maladie d'Alzheimer

Chez 50% des patients atteints de déclin cognitif et chez 60% des malades d'Alzheimer, la fraction plasmatique du cuivre non lié à la céruléoplasmine est anormalement élevée

Squitti R, Copper subtype of Alzheimer's disease (AD) : Meta-analyses, genetic studies and predictive value of non-ceruloplasmim copper in mild cognitive impairment conversion to full AD, *J Trace Elem Med Biol*, 2014 Jul 1010

Pal A, Siotto M, Prasad R, Squitti R, Towards a Unified Vision of Copper Involvement in Alzheimer's Disease: A Review Connecting Basic, Experimental, and Clinical Research, *J Alzheimers Dis*, 2014 Sep 26

3) *Supplémentation*

Manganèse

- 1) *Apports alimentaires*
- 2) *Statut*
- 3) *Supplémentation*

Iode

- 4) *Apports alimentaires*
- 5) *Statut*
- 6) *Supplémentation*

Silicium

- 1) *Apports alimentaires*
- 2) *Statut*
- 3) *Supplémentation*